

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055693 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 15/11

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse
30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland
[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,
95447 Bayreuth (DE). ROST, Sylvia [DE/DE]; Univer-
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). HADWIGER,
Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth
(DE).

(74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nägelsbachstrasse 49a,
91052 Erlangen (DE).

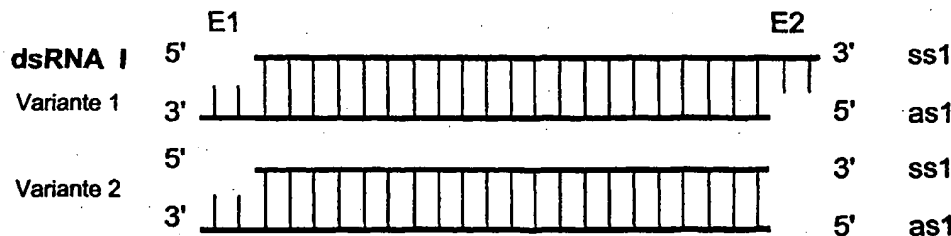
(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten überhang aufweist.

WO 02/055693 A2



Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WO 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher
35 komplementär zu einem bei der Transkription als Matritze dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrang ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Überhänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Sequenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein
5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt
15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-
20 Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24
25 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteil-
30 hafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon um-
35 geben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.

10

Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

15

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

20

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

25

30

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

35

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

Fig. 1a, b schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und

Fig. 2 schematisch ein Zielgen,

Fig. 3 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),

Fig. 4 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),

Fig. 5 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),

Fig. 6 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),

- Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),
- 5 Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 10 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 15 Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,
- 20 Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,
- 25 Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,
- 30 Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,

- Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach Inkubation in humanem Serum und
- 5 Fig. 18 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10 Fig. 20 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 15 Fig. 21 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Plasma,
- Fig. 22 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der Niere,
- 20 Fig. 23 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Herz,
- Fig. 24 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen,
- 25 Fig. 25a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30 Fig. 25b Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,
- 35 Fig. 26a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

5

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1) liegen.

20

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen zweiten Bereich B2 auf.

25

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.

35

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteine (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

15 Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizer (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

Vorbereitung der Zellkulturen:

- 5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO₂-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von 0,3 x 10⁵ Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petrischalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

Mikroinjektion:

- Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikromanipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH₂PO₄, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

35

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet: gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde; nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1 μ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden er-
25 möglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 μ M
1	S1A/ S1B	SQ148 SQ149	+
2	S1A/ S4B	SQ148 (überstehende Enden) SQ159	+++
3		ohne RNA	-

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

- 10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transienter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestaltung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

- Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der Genexpression wurden transient transfizierte
- 20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 93061524) und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161) verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP
- 25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 enthält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins (YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/ Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

30 Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham's F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von $1,0 \times 10^4$ Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 µl Wachstumsmedium ausgesät.

15

Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine Plus™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 µg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 µl. Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 µg Plasmid-DNA 1 µl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 µl) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 µg Plasmid-DNA 0,5 µl Lipofectamine in insgesamt 10 µl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 µl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 µl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging Sytem GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methycarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methycarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca²⁺, Mg²⁺, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

30

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

10 In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Maus-
15 fibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

20 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

30 9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- 5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentrati-
on von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

20

III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

30

Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde ex vivo in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH₂O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den Ansätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen: Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti[®]-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris, pH 7,5, 25 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂) und 10 U DNase I (D7291, Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde eine Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

- schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei -80°C gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei 12.000xg für 30 min und 4°C pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min, 12.000xg, 4°C). Das luftgetrocknete Pellet wurde in 30 μl RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethyldiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei -20°C gelagert.
- 10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, 15 Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und 500 μl 10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren 20 wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei 100°C erhitzt, auf Eis abgekühlt 25 und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15 μl auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all 30 Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2 μ l 100 μ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum

1. 2 μ l 100 μ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden
- 25 S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7B)
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
- 5 6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 12 Stunden
9. für 24 Stunden
10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum

1. Sinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3A)
2. Antisinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
6. für 1 Stunde
7. für 2 Stunden
8. für 4 Stunden
9. für 12 Stunden

20 Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum

1. für 30 Minuten
2. für 1 Stunde
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 25 5. für 12 Stunden
6. 2 μ l 100 μ M PKC1/2 (unbehandelt)

Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
4. für 8 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10 μ l 20 μ M S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10 μ l 20 μ M S4B)

5 Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr
detektierbar.

30

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

- Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.
- 10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5'- GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA -3' (B) 3'- UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA -5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2

PKC 1/2	SQ160 SQ161	(A) 5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3' (B) 3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5'	2-22-0
S7/S12	SQ150 SQ162	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	0-21-0
S7/S11	SQ150 SQ163	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	0-21-2
S13	SQ164 SQ165	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	0-20-2
S13/14	SQ164 SQ166	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	0-20-0
S4	SQ167 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUUCUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	2-22-2
K1A/ K2B	SQ153 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-2
K1B/ K2A	SQ154 SQ157	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-0
S1B/ S4A	SQ149 SQ167	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGCAGCUUCUU -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	2-22-0

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

10

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

Versuchsprotokoll:

5

Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFP)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-
tromin) ad libitum.

10

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-
15 schen 5³⁰ und 7⁰⁰ sowie zwischen 17³⁰ und 19⁰⁰ Uhr) über 5 Tage
hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

- 20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro
10 g Körpergewicht,
- Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-
schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-
kleotidpaaren),
- Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-
spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem
Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),
- Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch
gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

- Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)
- 10 Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO₂-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe
5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke
10 angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H₂O₂/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde
15 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min
20 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit
25 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit
30

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 µl Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β-Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na₃VO₄ mit einer Protease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und
10 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,
15 Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA
20 (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100 µg/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

25 Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke
30 gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 μ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μ l 10% SDS, 50 μ l 10% Ammoniumpersulfat, 5 μ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreithol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3 μ l Plasma bzw. 25 μ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San-

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 µg/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF α (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Allroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999), Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

25 Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

- 5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.
- 10
- 15 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

- Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-essential Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,
- 25
- 30

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von 5×10^5 Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz 15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreiem Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für 20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl 25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das 30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM β -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM Na_3VO_4) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß überführt und bei -80°C für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Hei-

5 dolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei

10 14.000xg, 4°C (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200 μl Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800 μl 1x Arbeits-

15 lösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

20

SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 μl 10% SDS, 7,15 ml Aqua bi-

25 dest., 150 μl Ammoniumpersulfat (10%), 9 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μl 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μl 10% SDS, 50 μl 10% Ammonium-

30 persulfat, 5 μl TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad)) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H₂O₂-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-173 wiedergegeben.

ES-7	SQ168 SQ169	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3' (B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	2-19-2
ES-8	SQ170 SQ171	(A) 5'- AAGUUAUUUUUCCCGUCGCUAU -3' (B) 3'- CAAUUUUUAGGGCAGCGAUAGU -5'	2 ⁵ -19-2 ⁵
ES2A/ ES5B	SQ172 SQ173	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3' (B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	0-22-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2

K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

5 24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die

10 entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen

15 inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw.

20 ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

25 VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1) :

Versuchsprotokoll:

Der *in vitro* Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression

30 wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - American Type Culture Collection; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang, wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank-# AF016535</u>
Seq R1	SQ141 SQ142	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1320-1342 1335-1318
Seq R2	SQ143 SQ152	5' - UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3' 3' -CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2599-2621 2621-2597
Seq R3	SQ144 SQ145	5' - CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3' 3' -UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3778-3799 3799-3776
Seq R4	SQ146 SQ147	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1320-1341 1339-1318

			<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/ K2B	SQ153 SQ158	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3' 3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2829-2808 2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wieder-
5 gegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à 3,8 x 10⁵ Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen,
10 Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermennt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei
15 Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-
20 minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4-
25 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran geblottet und mit 5'-α³²P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

15 Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden.

25 Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b).
30 Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)₅T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so legt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

- Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal deversification through combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.
- Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. Cell 101, 235-238.
- Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.
- Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.
- Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a tissue culture model for the analysis of RNA interference. Gene 252, 95-105.
- Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Maelhama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect signal transduction pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 6499-6503.
- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

has progressed after chemotherapy for metastatic disease.
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.

5 Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,
152-156.

Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interfer-
ence by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature
10 391, 806-811.

Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.
15, 358-363.

15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruth-
ers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .

20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.

Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected
stage I-IIIA non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

- Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.
- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.
- Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.
- 10 Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.
- 15 Kyhse-Anderson J (1984): Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.
- 20 Lämmlli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.
- 25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.
- Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.
- 30 Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a
5 mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of
double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caeno-*
10 *rhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W
& Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth
15 factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic
20 stic and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-
106.

25 Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

30 Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

- Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981).
Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo
and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and
vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.
- 5
Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive
assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster
cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS*
Lett. 479, 79-82.
- 10
Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW,
Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984):
Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and ab-
errant expression of the amplified gene in A431 epidermoid
15 carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.
- Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by re-
ceptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.
- 20
Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor pro-
tein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways.
Annual review in *Cell Biology* 10: 251-337.
- Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thomsen M & Poulsen HS
25 (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mu-
tations, function and possible role in clinical trials. *Annu-
als of Oncology* 8: 1197-1206.
- Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth
30 factor receptor mRNA and protein in primary breast carcino-
mas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101, 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:
 - 5 Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,
 - 10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,
 - 15 und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.
- 20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.
 - 25 4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.
- 30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20
9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.
- 25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.
11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20 16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30

33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
15 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen
25 men ist.
40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verab-
30 reicht wird.
41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15

43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25

46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

30

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.
60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25
61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.
62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die
30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die
10 dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-
20 Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kap-
25 sidartigen Gebildes gewandt ist.

76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

30

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

20

95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.
- 15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
- 20 ist.
102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 25 103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder
- 30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.
104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.
- 5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.
- 10 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
- 15 108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.
- 20 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.
- 25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.
- 30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei
die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabrei-
chungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-
nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar
ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmö-
dien, exprimiert wird.

20

136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psora-
10 len.

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

30 153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
- 20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.
- 25 160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.
- 30 161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen
30 Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.
180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25
181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.
182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

30

197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
- 5
199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.
- 10
200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.
- 15
201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,
- 20
- wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,
- und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
- 25
- einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,
- und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.
- 30.
202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder
15 zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

30

209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

10

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

15

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

20 214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

25

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.
- 15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
20 ist.
222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 25 223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.
224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei
10 zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15 228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem
10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder pro-
15 zessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle
20 ist.

237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei
25 die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar
ist.

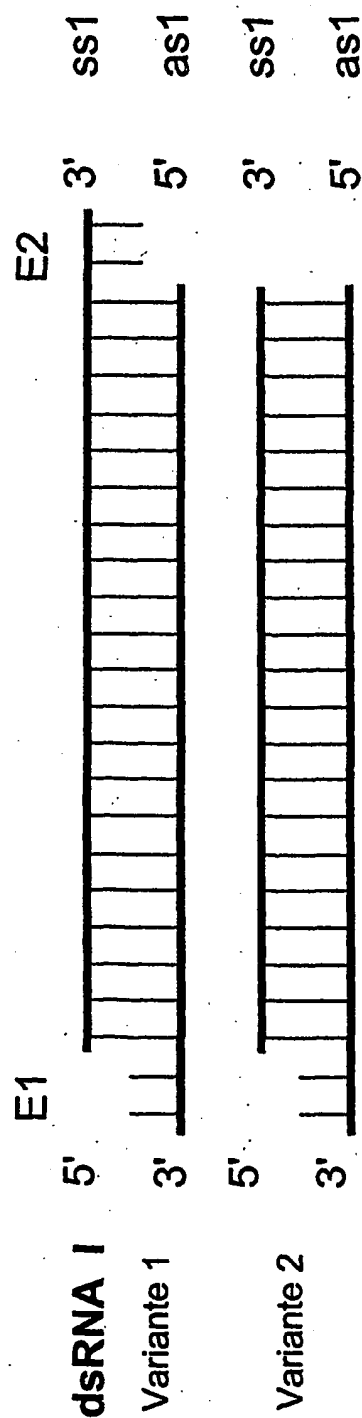


Fig. 1a

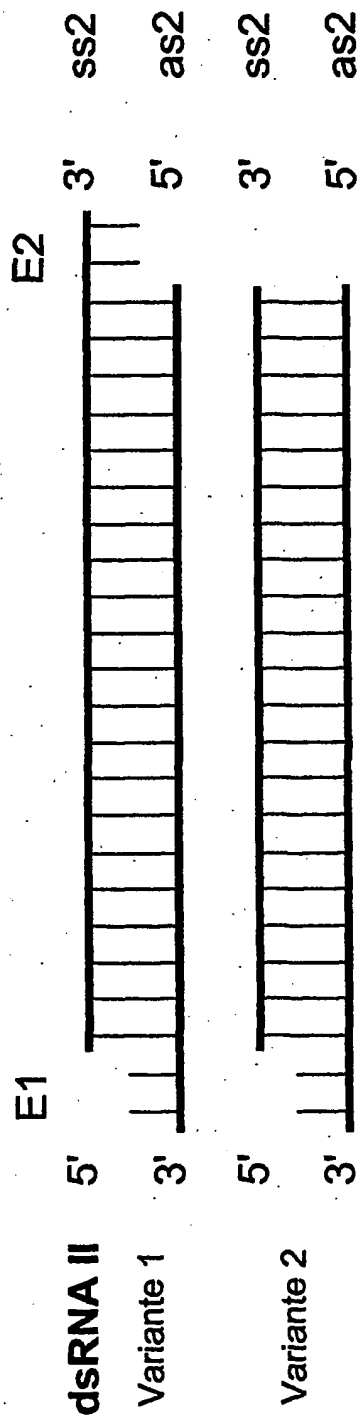


Fig. 1b

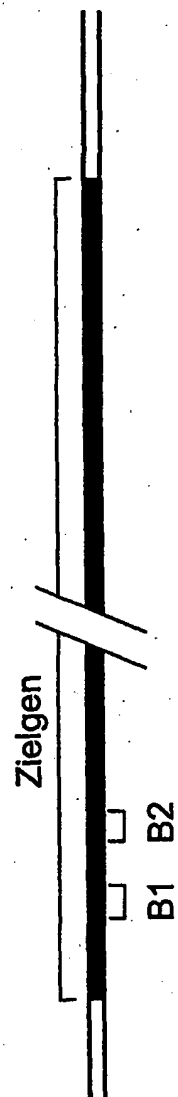


Fig. 2

2/20

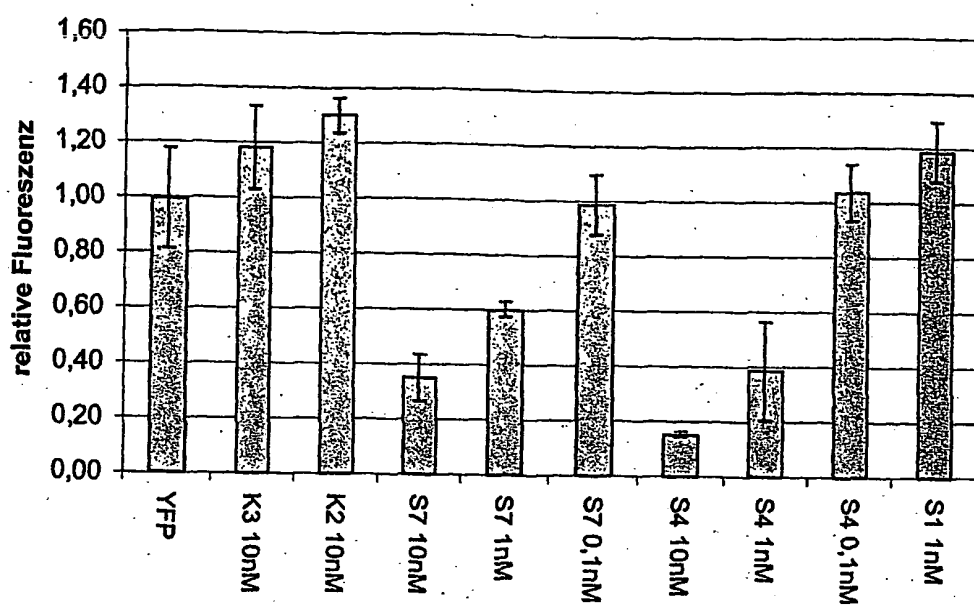


Fig. 3

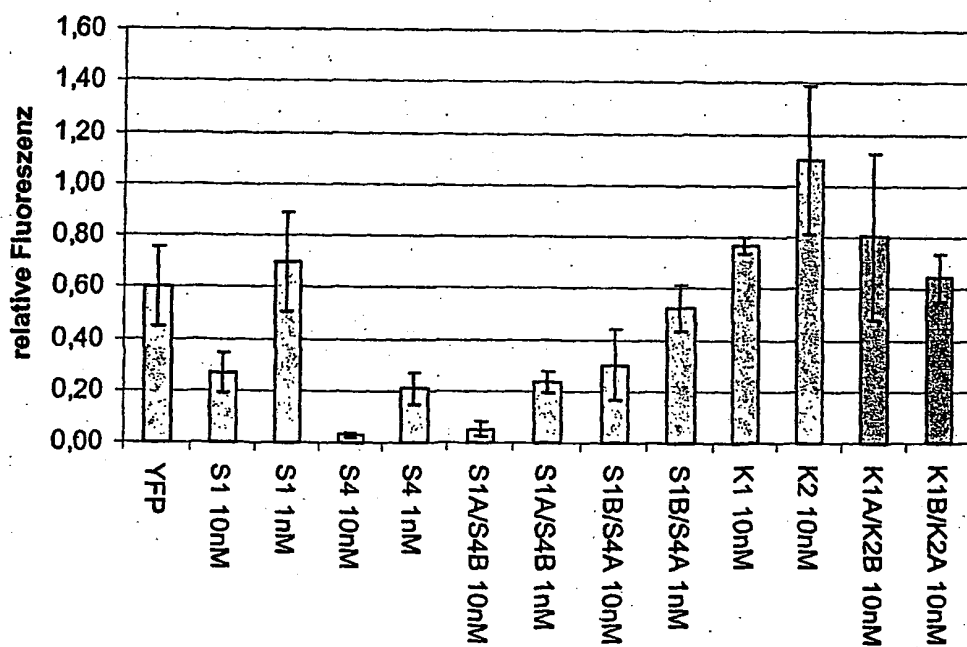


Fig. 4

3/20

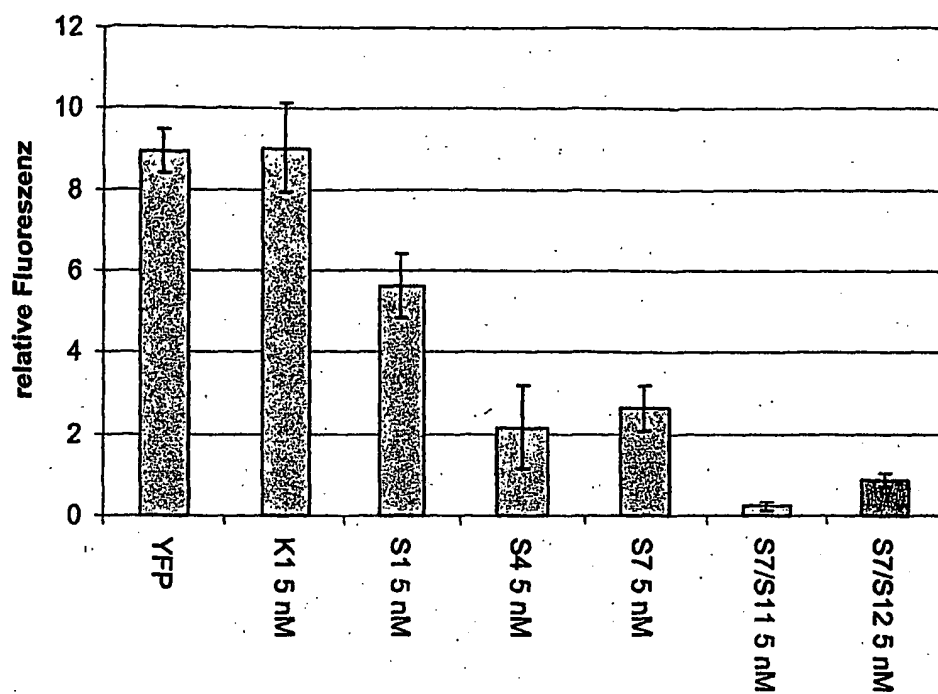


Fig. 5

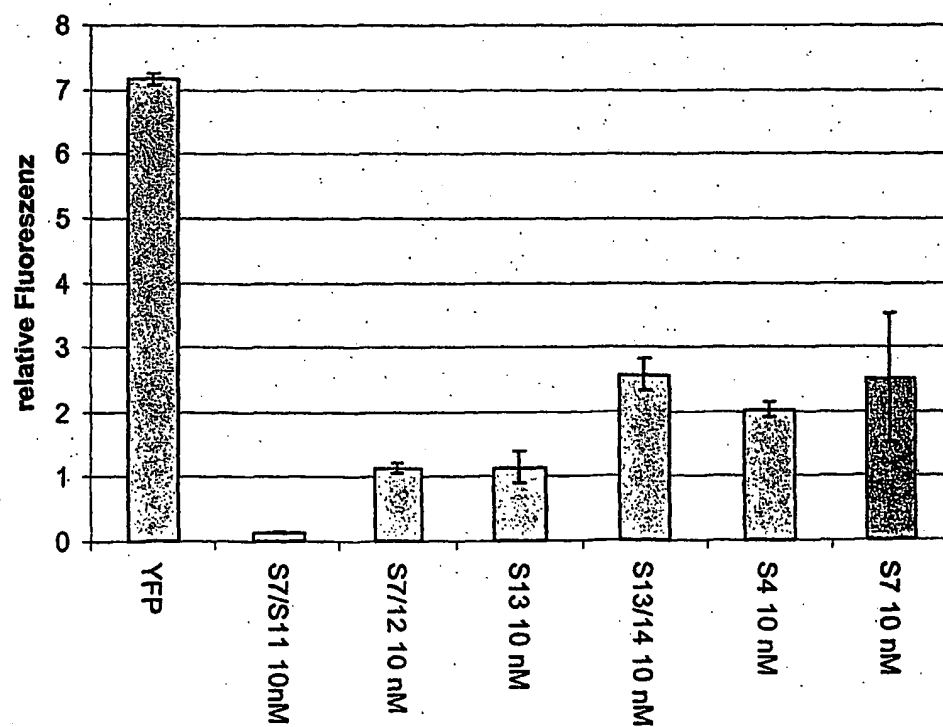


Fig. 6

4/20

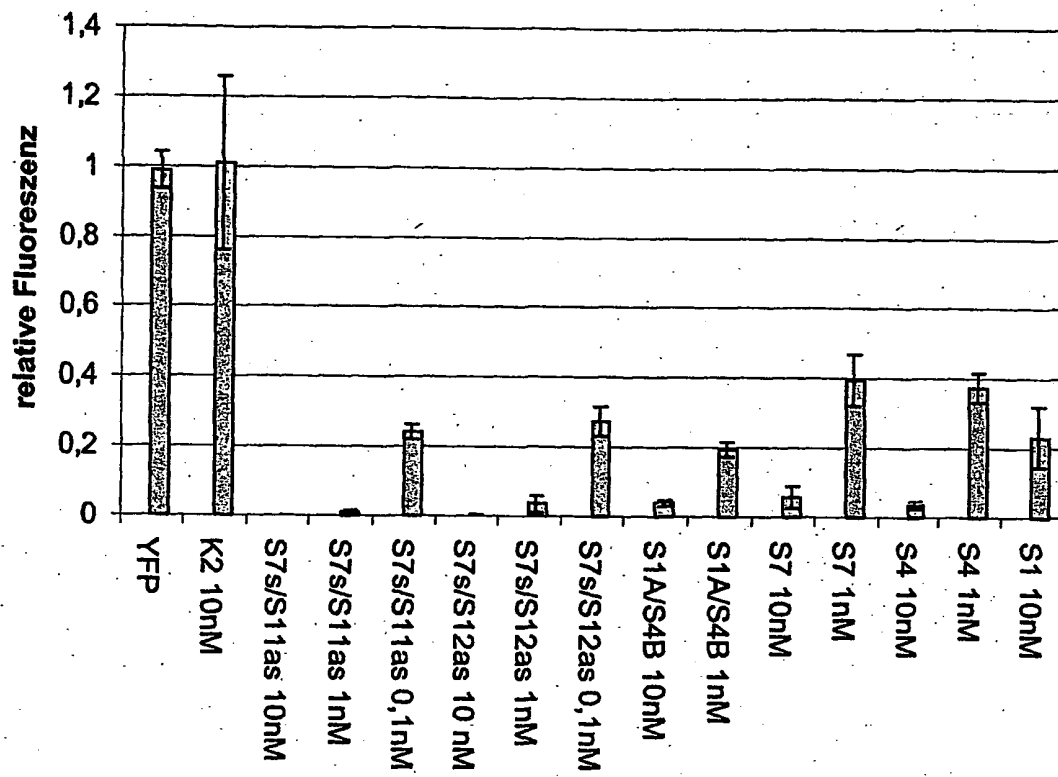


Fig. 7

5/20

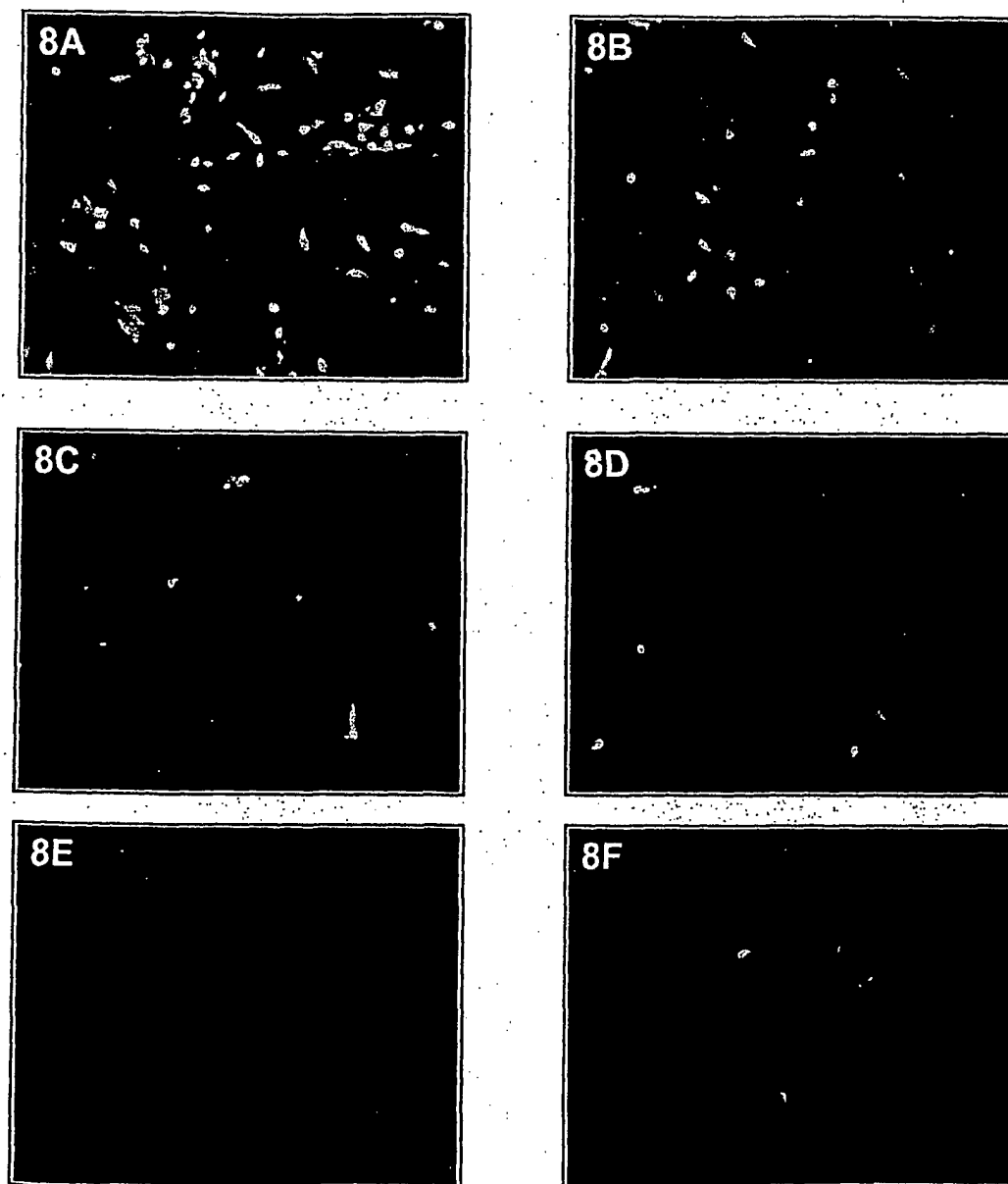


Fig. 8

6/20

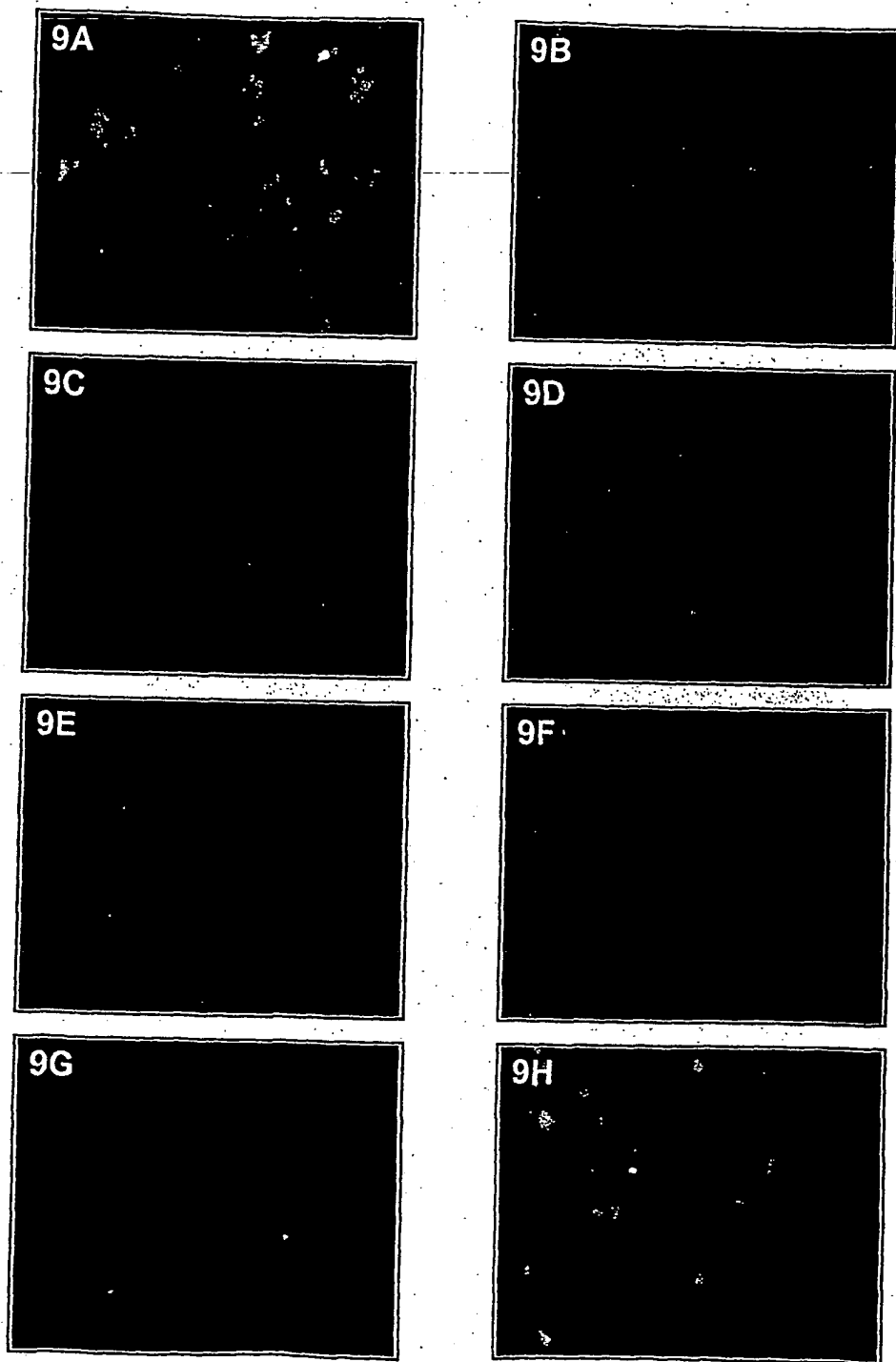


Fig. 9

7/20

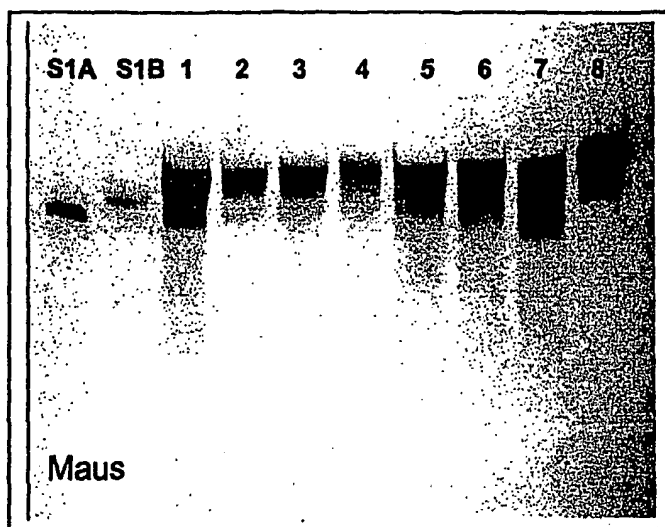


Fig. 10

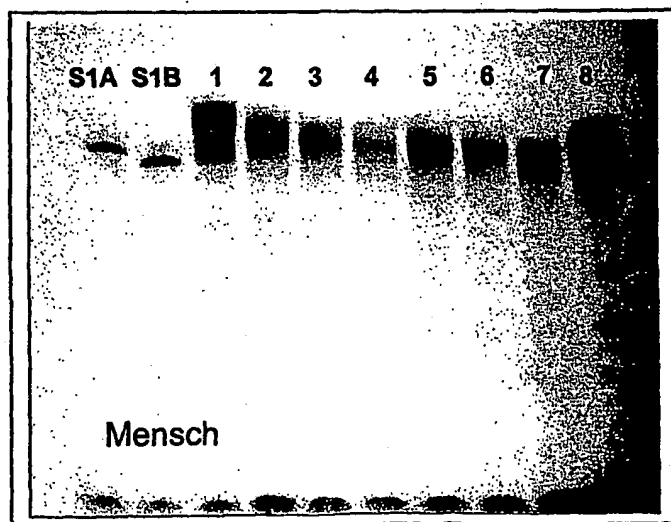


Fig. 11

8/20

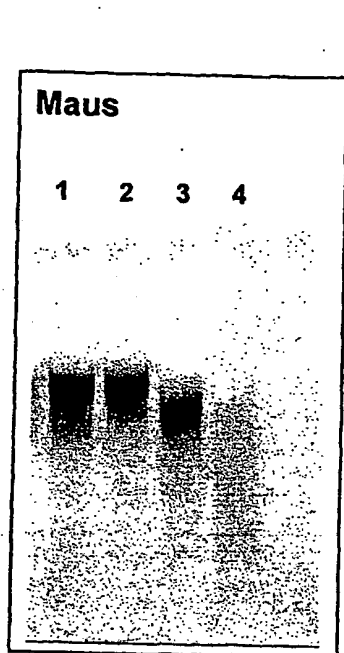


Fig. 12

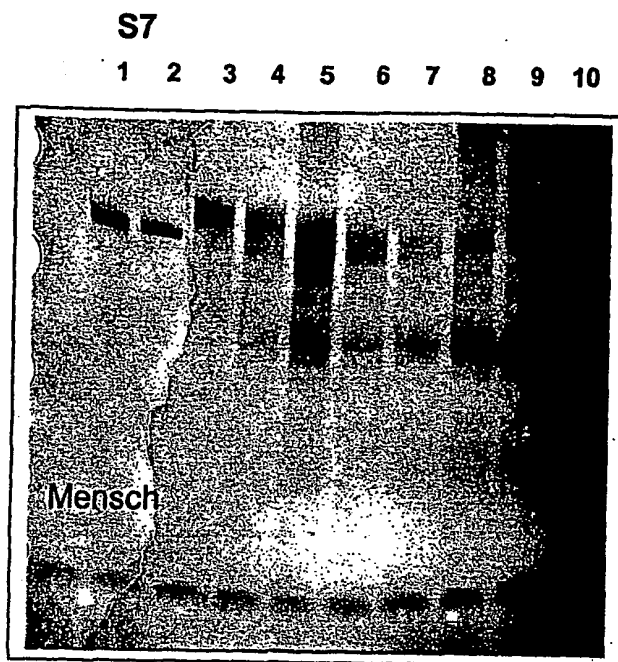


Fig. 13

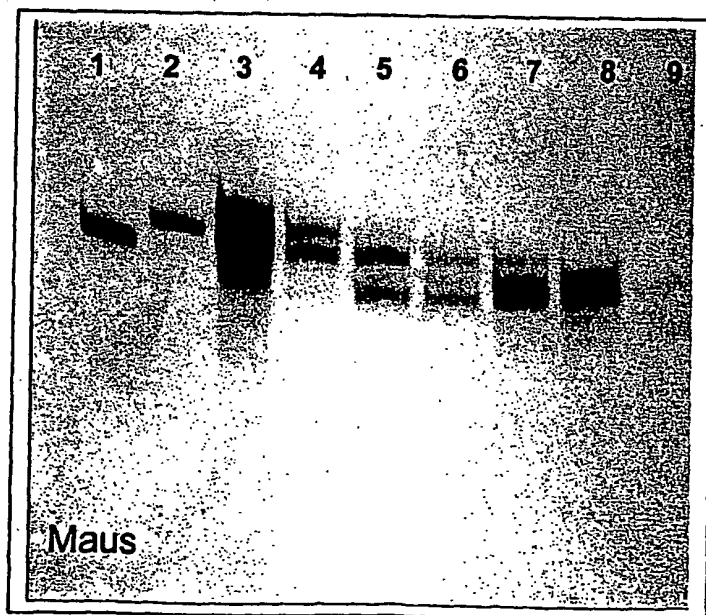


Fig. 14

9/20

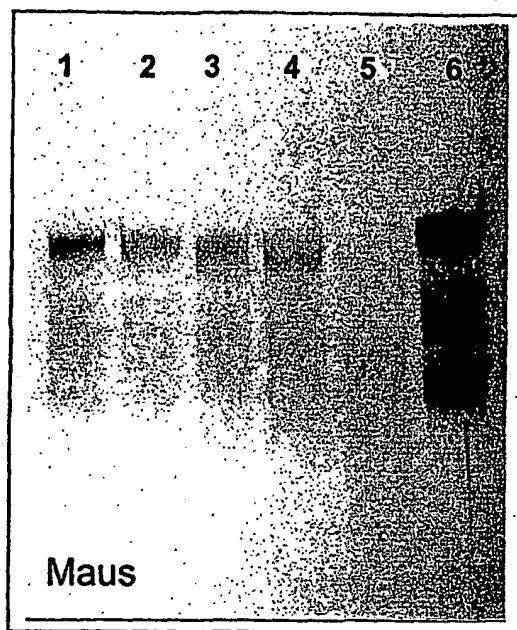


Fig. 15

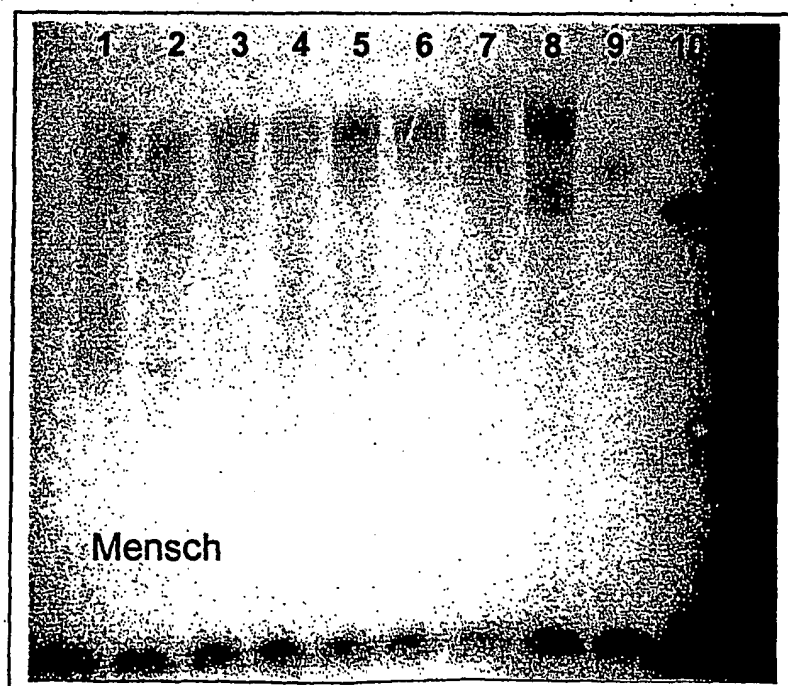


Fig. 16

10/20

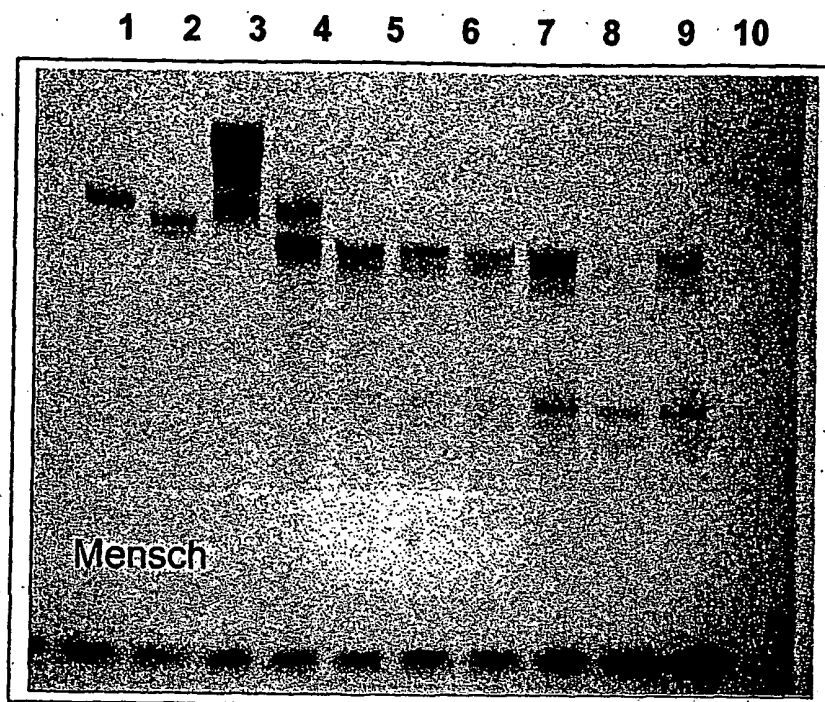


Fig. 17

11/20

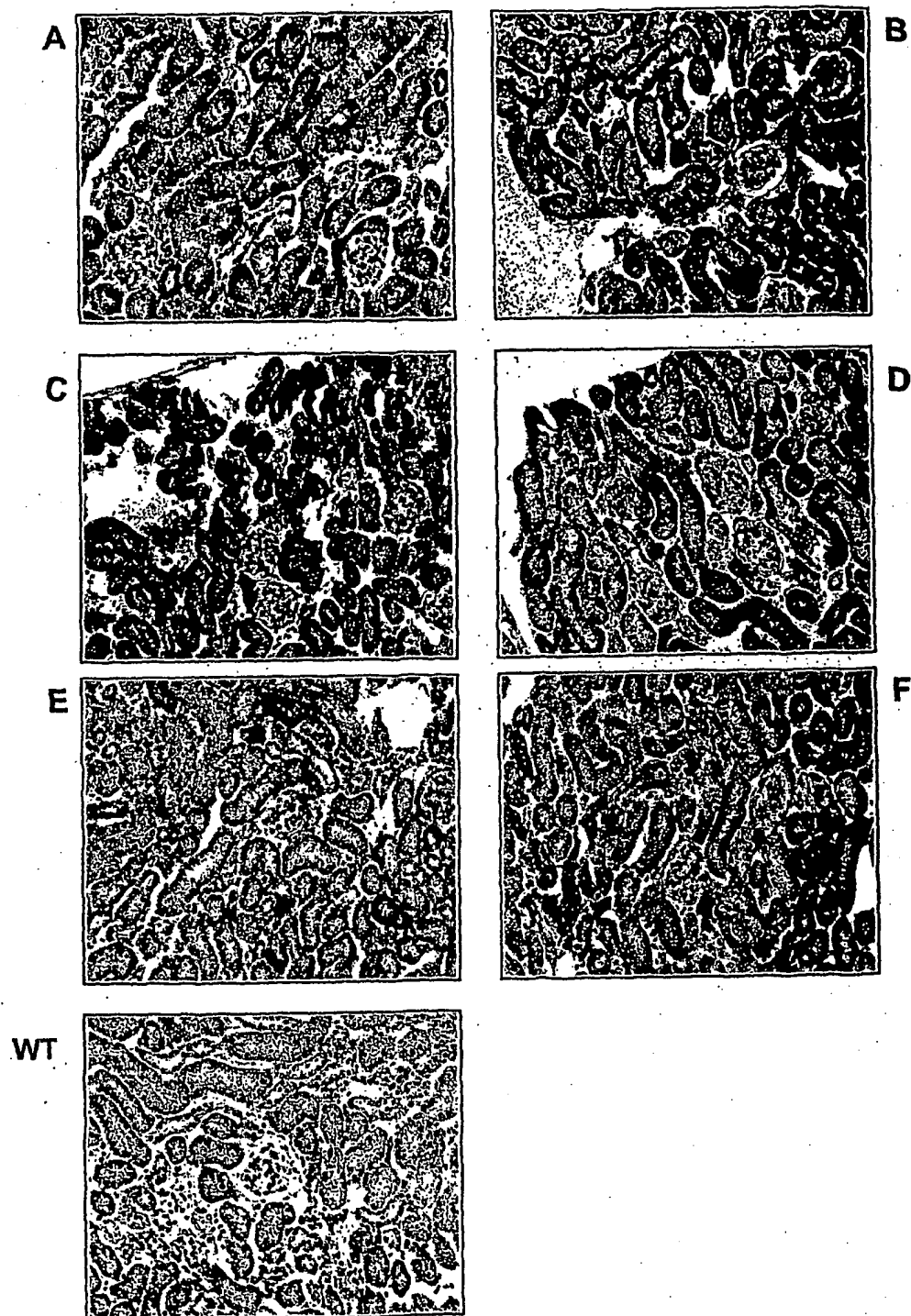


Fig. 18

12/20

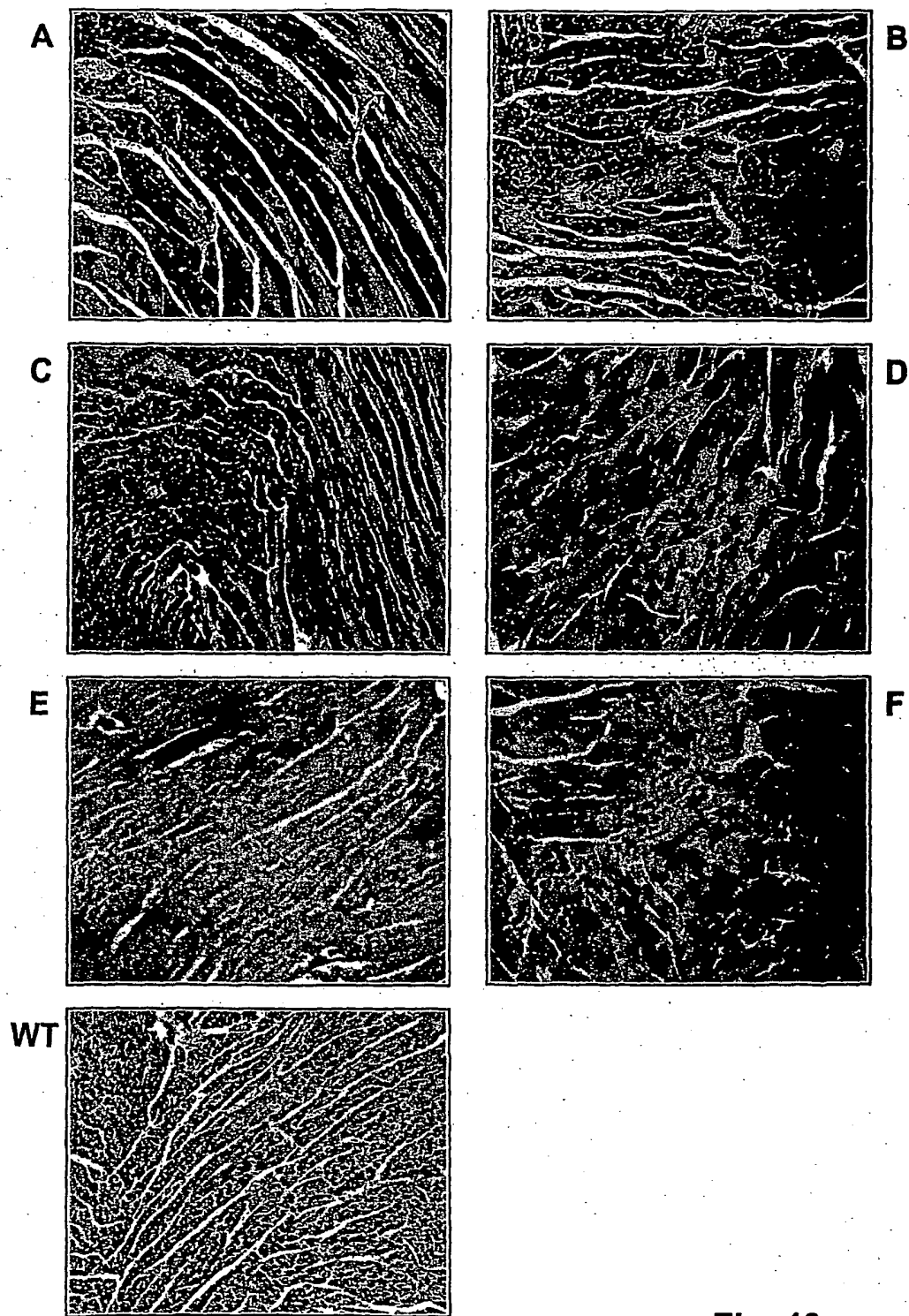


Fig. 19

13/20

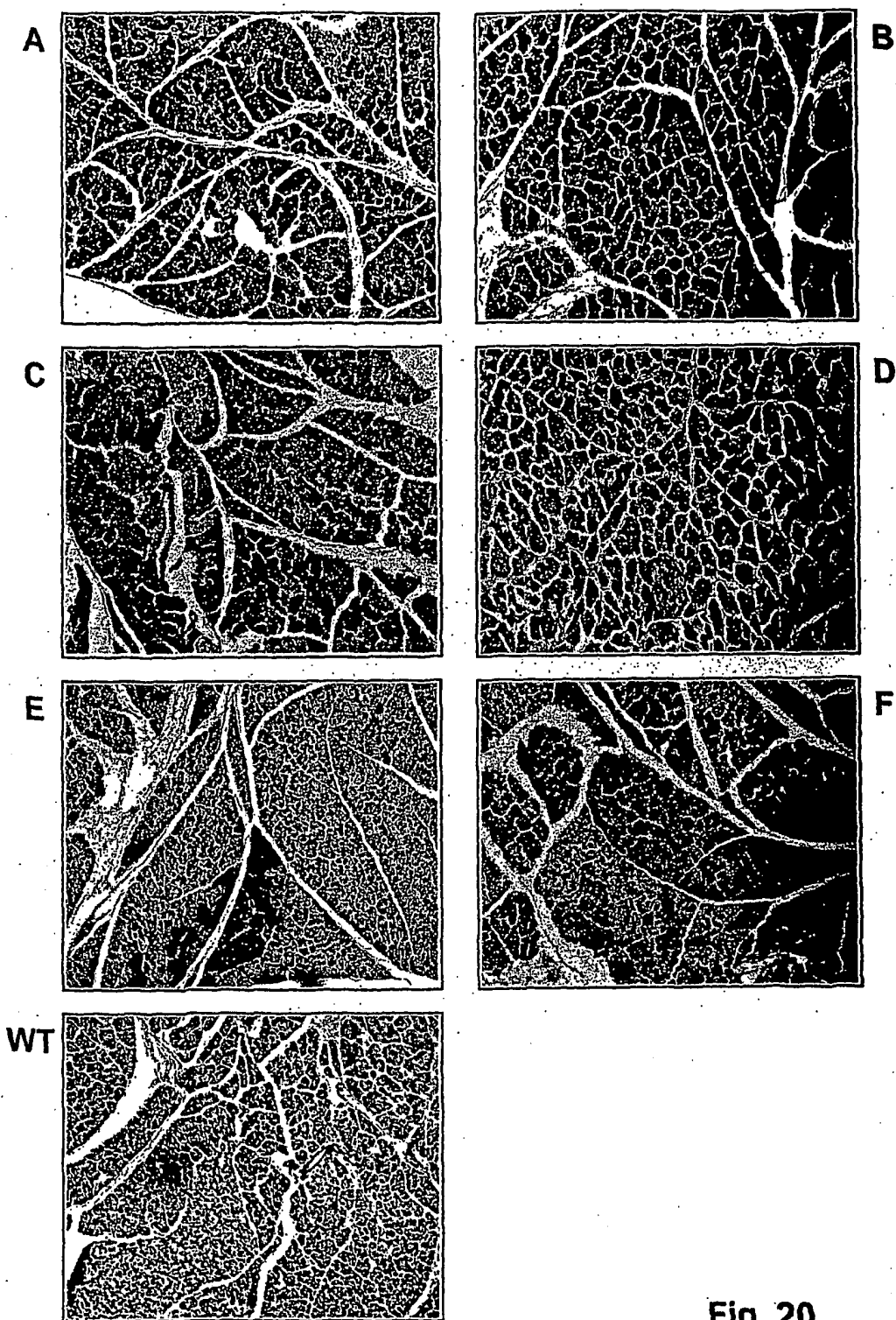


Fig. 20

14/20

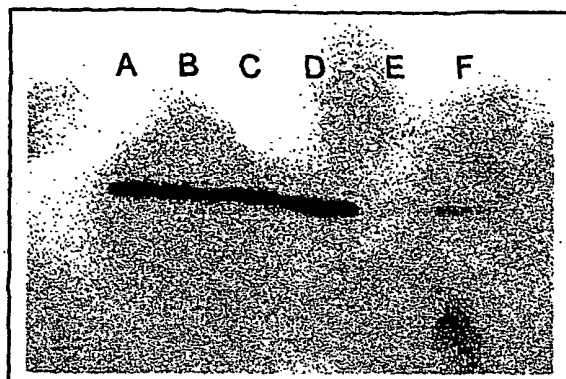


Fig. 21

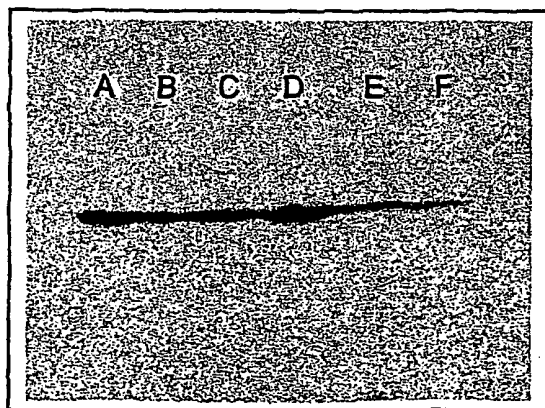


Fig. 22

15/20

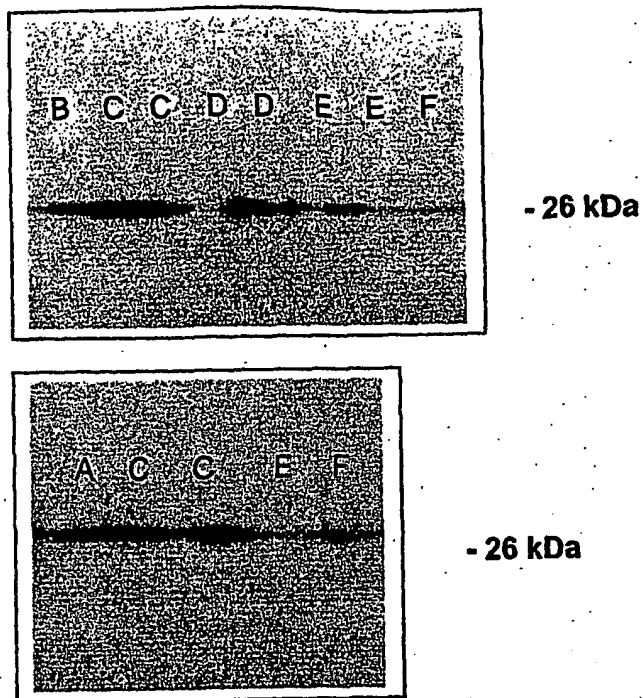


Fig. 23

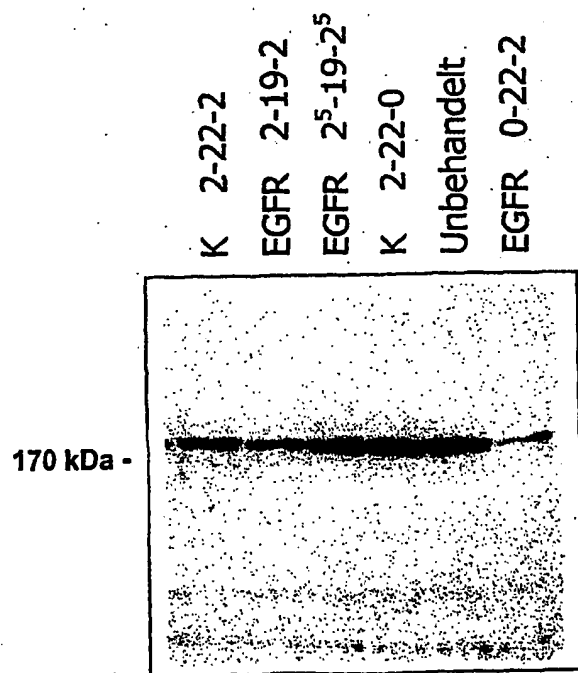


Fig. 24

16/20

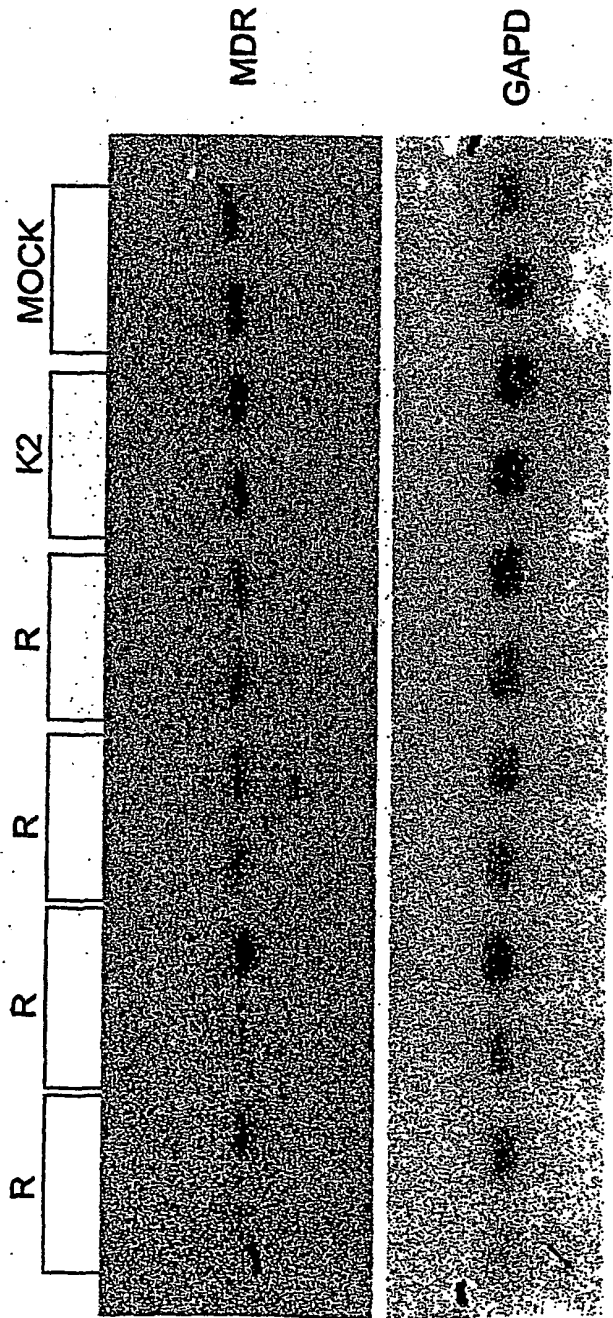


Fig. 25a

17/20

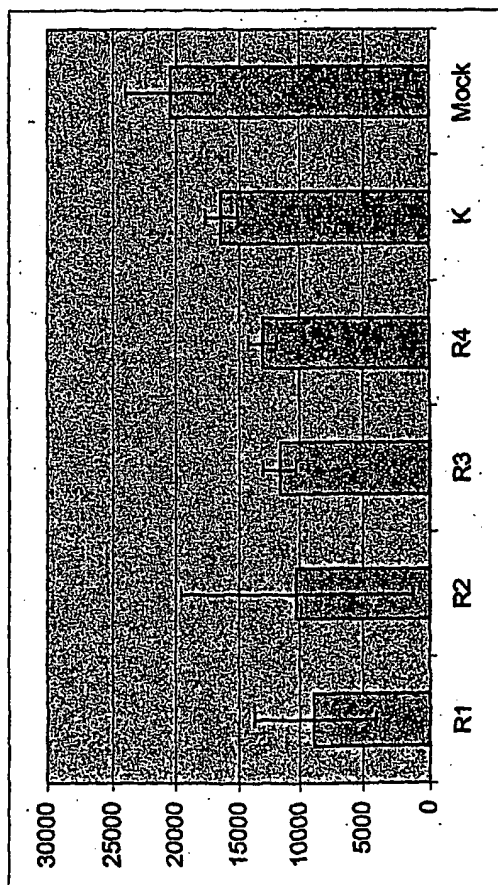


Fig. 25b

18/20

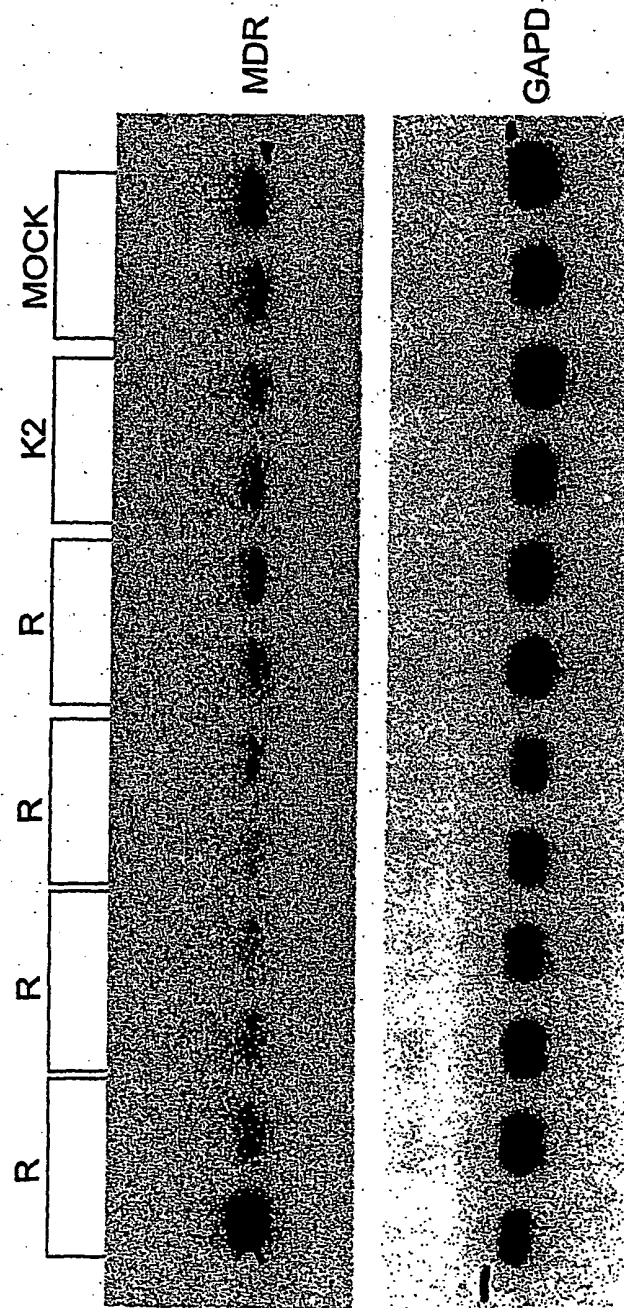


Fig. 26a

19/20

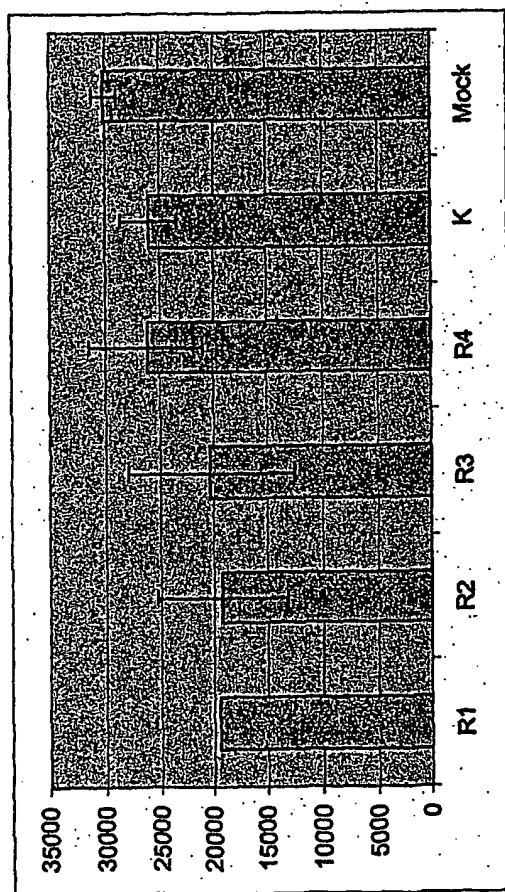


Fig. 26b

20/20

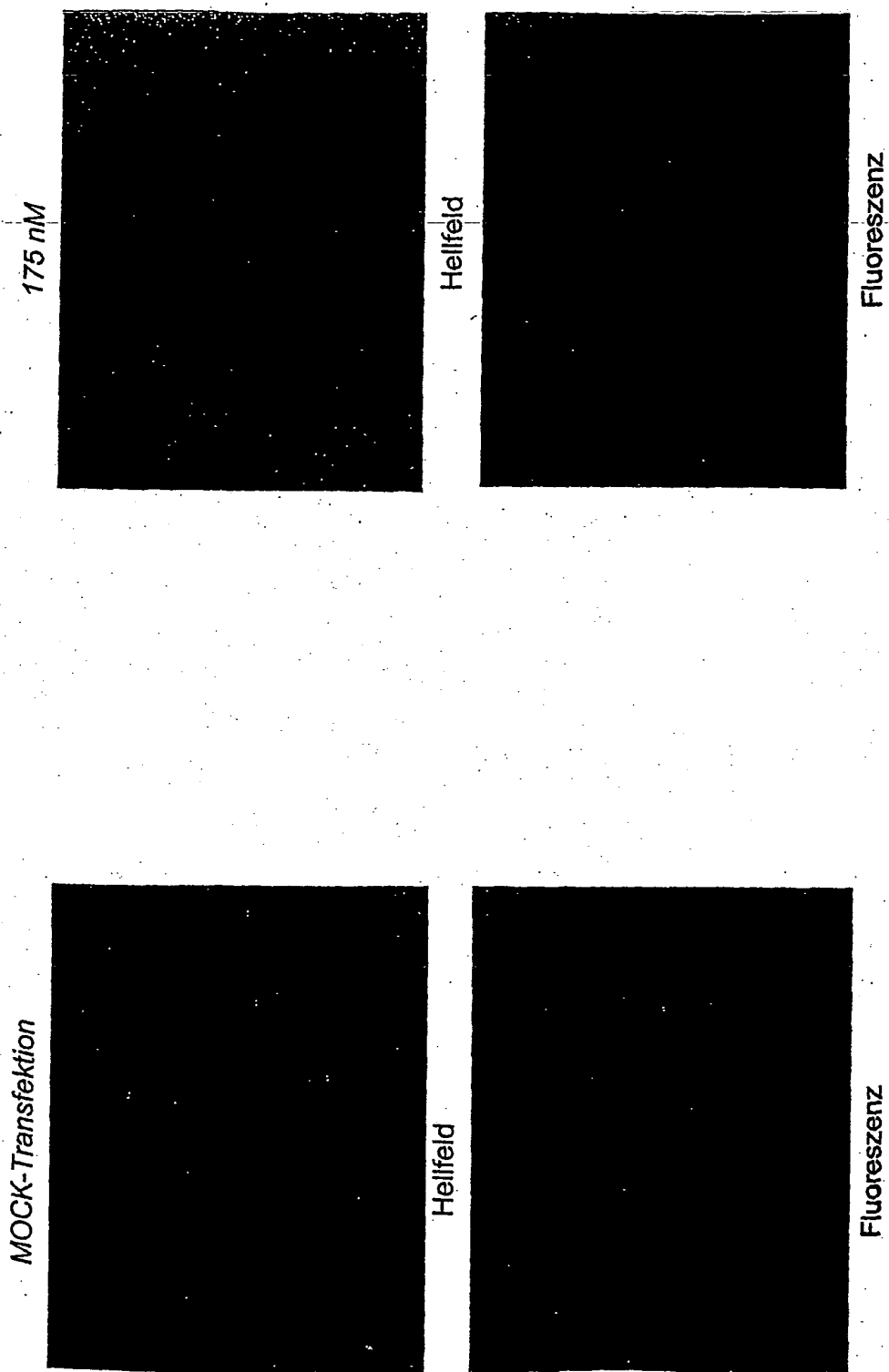


Fig. 27

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression
eines Zielgens

<130>

10 <140>

<141>

<160> 142

15 <170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2955

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<300>

<302> Eph A1

<310> NM00532

25

<300>

<302> ephrin A1

<310> NM00532

30 <400> 1

atggagcggc	gctggccccct	ggggctaggg	ctgggtgctgc	tgctctgcgc	cccgtgccc	60
ccgggggcgc	gcgccaagga	agttactctg	atggacacaa	gcaaggcaca	gggagagctg	120
ggctggctgc	tggatcccc	aaaagatggg	tggagtgaac	agcaacagat	actgaatggg	180
acaccctct	acatgtacca	ggactgcca	atgcaaggac	gcagagacac	tgaccactgg	240
35	cttcgctcca	attggatcta	ccgcggggag	gaggcttccc	gcgtccacgt	ggagctgcag 300
	ttcaccgtgc	gggactgcaa	gagtttccct	gggggagccg	ggcctctggg	ctgcaaggag 360
	accttcaacc	ttctgtacat	ggagagtgc	caggatgtgg	gcattcagct	ccgacggccc 420
	ttgttccaga	aggtaaccac	ggtggctgca	gaccagagct	tcaccattcg	agaccttgcg 480
	tctggctccg	tgaagctgaa	tgtggagcgc	tgctctctgg	gccgcctgac	ccgccgtggc 540
40	ctctacctcg	ctttccacaa	cccggtgcc	tgtgtggccc	tggtgtctgt	ccgggtcttc 600
	taccagcgct	gtcctgagac	cctgaatggc	ttggcccaat	tcccagacac	tctgcctggc 660
	cccgctgggt	tggtggaagt	ggcgggcacc	tgcttgcccc	acgcgcgggc	cagccccagg 720
	ccctcagggtg	caccccgcac	gcactgcagc	cctgatggcg	agtggctggg	gcctgtagga 780
	cgggtgccact	gtgagcctgg	ctatgaggaa	ggtggcagtg	gcgaagcatg	tgttgccctgc 840
45	cctagcggct	cctaccgat	ggacatggac	acacccatt	gtctcacgtg	ccccagcag 900
	agcactgctg	agtctgaggg	ggccaccatc	tgtacctgtg	agagcggcca	ttacagagct 960
	cccggggagg	gccccagggt	ggcatgcaca	ggtccccct	cggccccccg	aaacctgagc 1020
	ttctctgcct	cagggactca	gctctccctg	cgttgggaac	cccagcaga	tacgggggga 1080
	cgccaggatg	tcagatacag	tgtgaggtgt	tcccagtgct	agggcacagc	acaggacggg 1140
50	gggccttgc	agccctgtgg	ggtgggcgtg	cacttctcgc	cgggggcccg	ggcgtcacc 1200
	acacctgcag	tgcatgtcaa	tggccttgaa	ccttatgcca	actacacctt	taatgtggaa 1260
	gccccaaatg	gagtgtcagg	gctgggcagc	tctggccatg	ccagcacctc	agtcagcatc 1320
	agcatggggc	atgcagagtc	actgtcaggc	ctgtctctga	gactgggtgaa	gaaagaaccg 1380
	aggcaactag	agctgacctg	ggcgggggtcc	cggccccgaa	gccctggggc	gaacctgacc 1440
55	tatgagctgc	acgtgctgaa	ccaggatgaa	gaacggtagc	agatggttct	agaaccagg 1500
	gtcttctgta	cagagctgca	gcctgacacc	acatacatcg	tcagagtccg	aatgctgacc 1560
	ccactgggtc	ctggcccttt	ctcccctgat	catgagtttc	ggaccagccc	accagtgtcc 1620
	aggggcctga	ctggaggaga	gattgtagcc	gtcatctttg	ggctgctgct	tggtgcagcc 1680
	ttgtctgctg	ggattctcgt	tttccggtcc	aggagagccc	agcggcagag	gcagcagagg 1740
60	cacgtgaccg	cgccaccgat	gtggatcgag	aggacaagct	gtgctgaagc	cttatgtggg 1800
	acctccaggc	atacaggagc	cctgcacagg	gagccttgga	ctttacccgg	aggctgggtc 1860
	aattttcctt	cccgggagct	tgatccagcg	tggctgatgg	tggacactgt	cataggagaa 1920

5 ggagagtttg ggggaagtgt tggagggacc ctcagggtcc ccagccagga ctgcaagact 1980
 gtggccatta agaccttaaa agacacatcc ccagggtggc agtgggtgaa ctcccttcga 2040
 gaggcaacta tcatgggcca gtttagccac ccgcatattc tgcattctga aggcgtcgtc 2100
 acaaagcgaa agccgatcat gatcatcaca gaatttatgg agaatgcagc cctggatgcc 2160
 ttcttgaggg agcgggagga ccagctggtc cctgggcagc tagtggccat gctgcagggc 2220
 atagcatctg gcatgaacta cctcagtaat cacaattatg tccaccggga cctggctgcc 2280
 agaaacatct tggatgaatca aaacctgtgc tgcaagggtg ctgactttgg cctgactcgc 2340
 ctcttgatg actttgatgg cacatacgaa acccaggag gaaagatccc tatccgttgg 2400
 10 acagcccctg aagccattgc ccatcgatc ttcaccacag ccagcgatgt gtggagcttt 2460
 gggattgtga tgtgggaggt gctgagcttt ggggacaagc cttatgggga gatgagcaat 2520
 caggaggtta tgaagagcat tgaggatggg taccgggtgc cccctcctgt ggactgccct 2580
 gcccctctgt atgagctcat gaagaactgc tgggcatatg accgtgcccg ccggccacac 2640
 ttccagaagc ttcaggcaca tctggagcaa ctgcttgcca acccccactc cctgcggacc 2700
 15 attgccaact ttgaccccag ggtgactctt cgcctgcccga gcctgagtgg ctgagatggg 2760
 atcccgtatc gaaccgtctc tgagtggctc gactccatag gcatgaaacg ctacatcctg 2820
 cacttccact cggctgggct ggacaccatg gactgtgtgc tggagctgac cgctgaggac 2880
 ctgacgcaga tgggaatcac actgcccggg caccagaagc gcattctttg cagtattcag 2940
 ggattcaagg actga 2955

20 <210> 2
 <211> 3042
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> ephrin A2
 <310> XM002088

30 <400> 2
 gaagttgcgc gcaggccggc gggcgggagc ggacaccgag gccggcgtgc aggcgtgcgg 60
 gtgtgcggga gccgggctcg gggggatcgg accgagagcg agaagcgcgg catggagctc 120
 caggcagccc gcgcctgctt cgcctgctg tggggtctgt cgctggccgc ggccgcggcg 180
 35 gcgcagggca aggaagtggg actgctggac tttgctgcag ctggagggga gctcggctgg 240
 ctcacacacc cgtatggcaa aggttgggac ctgatgcaga acatcatgaa tgacatgccg 300
 atctacatgt actccgtgtg caacgtgatg tctggcgacc aggacaactg gctccgcacc 360
 aactgggtgt accgaggaga ggctgagcgt atcttcattg agctcaagtt tactgtacgt 420
 gactgcaaca gcttccctgg tggcgccagc tctgcaagg agactttcaa cctctactat 480
 40 gccgagtcgg acctggacta cggcaccaac ttccagaagc gcctgttcac caagattgac 540
 accattgcgc ccgatgagat caccgtcagc agcgacttcg aggcacgcca cgtgaagctg 600
 aacgtggagg agcgtccgtt ggggcccgtc acccgaaaag gcttctacct ggcttccag 660
 gatatcggtg cctgtgtggc gctgctctcc gtccgtgtct actacaagaa gtgccccgag 720
 ctgctgcagg gcctggccca cttccctgag accatcgccg gctctgatgc acctccctg 780
 45 gccactgtgg ccggcacctg tgtggacat gccgtgggtgc caccgggggg tgaagagccc 840
 cgtatgcact gtgcagtggg tggcgagtgg ctggtgcccga ttgggcagtg cctgtgccag 900
 gcaggctacg agaaggtgga ggatgcctgc caggcctgct cgctggatt ttttaagttt 960
 gaggcatctg agagcccctg cttggagtgc cctgagcaca cgctgccatc ccctgagggt 1020
 gccacctcct gcgagtgtga ggaaggcttc ttccgggcac ctcaggaccc agcgtcgatg 1080
 50 ccttgccacac gacccccctc cgcctcagac tacctcacag ccgtgggcat ggggtgccaag 1140
 gtggagctgc gctggacgcc ccctcaggac agcggggggc gcgaggacat tgtctacagc 1200
 gtcacctgcg aacagtgtct gcccagatct ggggaatgag ggccgtgtga ggccagtgtg 1260
 cgctactcgg agcctcctca cggactgacc cgcaccagtg tgacagttag cgacctggag 1320
 cccacatga actacacctt caccgtggag gcccgcaatg gcgtctcagg cctggtaacc 1380
 55 agccgcagct tccgtactgc cagtgtcagc atcaaccaga cagagcccc caaggtgagg 1440
 ctggagggcc gcagaccac ctcgcttagc gtctcctgga gcatcccccc gccgcagcag 1500
 agccgagtgt ggaagtacga ggtcacttac cgcaagaagg gagactccaa cagctacaat 1560
 gtgcgcgcga ccgaggggtt ctcctgagc cttggacgacc tggccccaga caccacctac 1620
 ctggtccagg tgcaggcact gacgcaggag ggccaggggg ccggcagcaa ggtgcacgaa 1680
 60 ttccagacgc tgtccccgga gggatctggc aacttggcgg tgattggcgg cgtggctgtc 1740
 ggtgtgggtc tgcttctggg gctggcagga gttggcttct ttatccaccg caggaggaag 1800
 aaccagcgtg cccgccagtc cccggaggac gtttacttct ccaagtcaga acaactgaag 1860
 cccctgaaga catagctgga ccccccacaca tatgaggacc ccaaccaggc tgtgttgaag 1920

5 ttcactaccg agatccatcc atcctgtgtc actcggcaga aggtgatcgg agcaggagag 1980
 tttggggagg tgtacaaggg catgctgaag acatcctcgg ggaagaagga ggtgccggtg 2040
 gccatcaaga cgctgaaagc cggctacaca gagaagcagc gagtggactt cctcggcgag 2100
 gccggcatca tgggcccagtt cagccaccac aacatcatcc gcctagaggg cgtcatctcc 2160
 aaatacaagc ccatgatgat catcactgag tacatggaga atggggccct ggacaagttc 2220
 cttcggggaga aggatggcga gttcagcgtg ctgcagctgg tgggcatgct gcggggcatc 2280
 gcagctggca tgaagtacct ggccaacatg aactatgtgc accgtgacct ggctgcccgc 2340
 aacatcctcg tcaacagcaa cctgggtctgc aaggtgtctg actttggcct gtcccgcgtg 2400
 ctggaggacg accccgaggg cacctacacc accagtggcg gcaagatccc catccgctgg 2460
 10 accgcccccg aggccatttc ctaccggaag ttcacctctg ccagcgacgt gtggagcttt 2520
 ggcattgtca tgtgggaggt gatgacctat ggcgagcggc cctactggga gttgtccaac 2580
 cactgaggtga tgaaagccat caatgatggc ttccggctcc ccacacccat ggactgcccc 2640
 tccgccatct accagctcat gatgcagtg tggcagcagg agcgtgcccg ccgcccgaag 2700
 ttcgctgaca tcgtcagcat cctggacaag ctcatctctg cccctgactc cctcaagacc 2760
 15 ctggctgact ttgacccccg cgtgtctatc cggctcccca gcacgagcgg ctcgaggagg 2820
 gtgcccttcc gcacgggtgtc cgagtggctg gagtccatca agatgcagca gtatacgag 2880
 cacttcatgg cggccggcta cactgccatc gagaaggtgg tgcagatgac caacgacgac 2940
 atcaagagga ttgggggtgc gctgccggcg caccagaagc gcctcgccta cagcctgctg 3000
 ggactcaagg accaggtgaa cactgtgggg atccccatct ga 3042
 20

<210> 3
 <211> 2953
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ephrin A3
 <310> NM005233
 30

<400> 3
 atggattgtc agctctccat cctcctcctt ctgagctgct ctgtttctga cagcttcggg 60
 gaactgattc cgcagccttc caatgaagtc aatctactgg attcaaaaac aattcaaggg 120
 35 gagctgggct ggcattcttta tccatcacat ggggtgggaag agatcagtg tgtggatgaa 180
 cattacacac ccatcaggac ttaccagggtg tgcaatgtca tggaccacag tcaaaaacaat 240
 tggctgagaa caaactgggt cccaggaac tcagctcaga agatttatgt ggagctcaag 300
 ttcactctac gagactgcaa tagcattcca ttggttttag gaacttgcaa ggagacattc 360
 aacctgtact acatggagtc tgatgatgat catgggggtga aatttcgaga gcactagttt 420
 40 acaaagattg acaccattgc agctgatgaa agtttctctc aaatggatct tggggaccgt 480
 attctgaagc tcaaacactga gattagagaa gtaggtcctg tcaacaagaa gggattttat 540
 ttggcatttc aagatgttgg tgctgtgtgt gccttgggtg ctgtgagagt atacttcaaa 600
 aagtgcccat ttacagtga gaatctggct atgtttccag acacggtacc catggactcc 660
 cagtccctgg tggagggttag aggtcttgt gtcaacaatt ctaaggagga agatcctcca 720
 45 aggatgtact gcagtacaga aggcgaatgg cttgtaccca ttggcaagtg ttcttgcaat 780
 gctggctatg aagaaaagg ttttatgtgc caagcttgc gaccagggtt ctacaaggca 840
 ttggatggta atatgaagtg tgctaagtgc ccgcctcaca gttctactca ggaagatggt 900
 tcaatgaact gcagggtgtga gaataattac ttccgggcag acaaagaccc tccatccatg 960
 gcttgatccc gacctccatc ttaccaaga aatgttatct ctaatatata cgagacctca 1020
 gttatcctgg actggagttg gccctggac acaggaggcc ggaaagatgt taccttcaac 1080
 50 atcatatgta aaaaatgtgg gtggaatata aaacagtggt agccatgcag cccaaatgtc 1140
 cgcttcctcc ctgcagagtt tggactcacc aacaccacgg tgacagtgc agaccttctg 1200
 gcacatacta actacacctt tgagattgat gccgttaatg ggggtgcaga gctgagctcc 1260
 ccaccaagac agtttgcctg ggtcagcatc acaactaatc aggtgctcc atcacctgtc 1320
 ctgacgatta agaaagatcg gacctccaga aatagcatct ctttgtctg gcaagaacct 1380
 55 gaacatccta atgggatcat attggactac gagggtcaaat actatgaaaa gcaggaaaca 1440
 gaaacaagtt ataccattct gagggcaaga ggcacaaatg ttaccatcag tagcctcaag 1500
 cctgacacta tatacgtatt ccaaaccga gcccgaaacag ccgctggata tgggacgaac 1560
 agccgcaagt ttgagtttga aactagtcca gactctttct ccatctctgg tgaaagtgc 1620
 caagtgggtca tgatcgccat ttcagcggca gtagcaatta ttctctcac tgttgtcatc 1680
 60 tatgttttga ttgggaggtt ctgtggctat aagtcaaaac atggggcaga tgaaaaaaga 1740
 cttcattttg gcaatgggca tttaaaactt ccaggtctca ggacttatgt tgaccacat 1800
 acatatgaag accctacca agctgttcat gaggtttcca aggaattgga tgccaccaac 1860

	atatccattg	ataaagttgt	tggagcaggt	gaatttggag	aggtgtgcag	tggctcgtta	1920
	aaacttcctt	caaaaaaaga	gatttcagtg	gccattaaaa	ccctgaaagt	tggctacaca	1980
	gaaaagcaga	ggagagactt	cctgggagaa	gcaagcatta	tgggacagtt	tgaccacccc	2040
5	aatatcattc	gactggaagg	agttgttacc	aaaagtaagc	cagttatgat	tgccacagaa	2100
	tacatggaga	atgggttcctt	ggatagtttc	ctacgtaaac	acgatgccca	gtttactgtc	2160
	attcagctag	tggggatgct	tcgagggata	gcacgtggca	tgaagtacct	gtcagacatg	2220
	ggctatgttc	accgagacct	cgctgctcgg	aacatcttga	tcaacagtaa	cttgggtgtg	2280
	aagggttctg	atctcgact	ttcgcgtgtc	ctggaggatg	acccagaagc	tgcttatata	2340
	acaagaggag	ggaagatccc	aatcagggtg	acatcaccag	aagctatagc	ctaccgcaag	2400
10	ttcacgtcag	ccagcgtatg	atggagttat	gggattgttc	tctgggaggt	gatgtcttat	2460
	ggagagagac	catactggga	gatgtccaat	caggatgtaa	ttaaagctgt	agatgagggc	2520
	tatcgactgc	caccccccat	ggactgccca	gctgccttgt	atcagctgat	gctggactgc	2580
	tggcagaaag	acaggaacaa	cagacccaag	tttgagcaga	ttgttagtat	tctggacaag	2640
	cttatccgga	atcccgcgag	cctgaagatc	atccaccgtg	cagccgcaag	gccatcaaac	2700
15	cttcttctgg	accaaagcaa	tgtggatata	tctaccttcc	gcacaacagg	tgactggctt	2760
	aatggtgtcc	ggacagcaca	ctgcaaggaa	atcttcacgg	gcgtggagta	cagttcttgt	2820
	gacacaatag	ccaagatttc	cacagatgac	atgaaaaagg	ttggtgtcac	cgtgggtggg	2880
	ccacagaaga	agatcatcag	tagcattaaa	gctctagaaa	cgcaatcaaa	gaatggccca	2940
20	gttcccgtgt	aaa					2953
	<210> 4						
	<211> 2784						
	<212> DNA						
25	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> ephrin A4						
	<310> XM002578						
30	<400> 4						
	atggatgaaa	aaaatacacc	aatccgaacc	taccaagtgt	gcaatgtgat	ggaacccagc	60
	cagaataact	ggctacgaac	tgattggatc	acccgagaag	gggtcagag	gggtatatt	120
35	gagattaaat	tcaccttgag	ggactgcaat	agcttccgg	gcgtcatggg	gacttgcaag	180
	gagacgttta	acctgtacta	ctatgaatca	gacaacgaca	aagagcgttt	catcagagag	240
	aaccagtttg	tcaaaattga	caccattgct	gctgatgaga	gcttcaccca	agtggacatt	300
	ggtgacagaa	tcatgaagct	gaacaccgag	atccgggatg	tagggccatt	aagcaaaaag	360
	gggtttttacc	tggcttttca	ggatgtgggg	gcctgcatcg	ccctgggtatc	agtccgtgtg	420
	ttctataaaa	agtgtccact	cacagtccgc	aatctggccc	agtttccctga	caccatcaca	480
40	ggggctgata	cgtcttccct	ggtggaagtt	cgaggctcct	gtgtcaacaa	ctcagaagag	540
	aaagatgtgc	caaaaatgta	ctgtggggca	gatggtgaat	ggctgggtacc	cattggcaac	600
	tgcctatgca	acgctgggca	tgaggagcgg	agcggagaat	gccaagcttg	caaaattgga	660
	tattacaagg	ctctctccac	ggatgccacc	tgtgccaaat	gcccacccca	cagctactct	720
	gtctgggaag	gagccacctc	gtgcacctgt	gaccgaggct	ttttcagagc	tgacaacgat	780
45	gctgcctcta	tgccctgcac	ccgtccacca	tctgctcccc	tgaacttgat	ttcaaatgtc	840
	aacgagacat	ctgtgaactt	ggaatggagt	agccctcaga	atacaggttg	ccgccaggac	900
	atttcctata	atgtggtatg	caagaaatgt	ggagctgggt	acccagcaa	gtgccgaccc	960
	tgtggaagtg	gggtccacta	caccccacag	cagaatggct	tgaagaccac	caaagtctcc	1020
	atcactgacc	tcctagctca	taccaattac	acctttgaaa	tctgggctgt	gaatggagtg	1080
50	tccaaatata	accctaacc	agaccaatca	gtttctgtca	ctgtgaccac	caaccaagca	1140
	gcaccatcat	ccattgcttt	ggtccaggct	aaagaagtca	caagatacag	tgtggcactg	1200
	gcttggtctg	aaccagatcg	gcccattggg	gtaatcctgg	aatatgaagt	caagtattat	1260
	gagaaggatc	agaatgagcg	aagctatcgt	atagttcgga	cagctgccag	gaacacagat	1320
	atcaaaggcc	tgaacctctc	cacttccat	gttttccacg	tgcgagccag	gacagcagct	1380
55	ggctatggag	acttcagtga	gcccttggag	gttacaacca	acacagtgc	ttcccggatc	1440
	attggagatg	gggctaactc	cacagtcctt	ctgggtctctg	tctcgggcag	tgtgggtctg	1500
	gtggttaattc	tcattgcagc	ttttgtcatc	agccggagac	ggagtaaata	cagtaaagcc	1560
	aaacaagaag	cggatgaaga	gaaacatttg	aatcaagggtg	taagaacata	tgtggacccc	1620
	tttacgtacg	aagatcccaa	ccaagcagtg	cgagagtttg	ccaaagaaat	tgacgcaccc	1680
60	tgcattaaga	ttgaaaaagt	tataggagtt	ggtgaatttg	gtgaggtatg	cagtgggcgt	1740
	ctcaaagtgc	ctggcaagag	agagatctgt	gtggctatca	agactctgaa	agctggttat	1800
	acagacaaac	agaggagaga	cttctctagt	gaggccagca	tcatgggaca	gtttgaccat	1860

	ccgaacatca	ttcacttggga	aggcgtggtc	actaaatgta	aaccagtaat	gatcataaca	1920
	gagtacatgg	agaatggctc	cttggatgca	ttcctcagga	aaaatgatgg	cagatttaca	1980
	gtcattcagc	tggtgggcat	gcttcgtggc	attgggtctg	ggatgaagta	tttatctgat	2040
5	atgagctatg	tgcatcgtga	tctggccgca	cggaacatcc	tggtgaacag	caacttggtc	2100
	tgcaaagtgt	ctgattttgg	catgtcccga	gtgcttgagg	atgatccgga	agcagcttac	2160
	accaccaggg	gtggcaagat	tcctatccgg	tggaactgcg	cagaagcaat	tgccctatct	2220
	aaattcacat	cagcaagtga	tgtatggagc	tatggaatcg	ttatgtggga	agtgatgtcg	2280
	tacggggaga	ggccctattg	ggatatgtcc	aatcaagatg	tgattaaagc	cattgaggaa	2340
	ggctatcggg	tacccctccc	aatggactgc	cccattgctc	tccaccagct	gatgctagac	2400
10	tgctggcaga	aggagaggag	cgacaggcct	aaatttgggc	agattgtcaa	catgttggac	2460
	aaactcatcc	gcaaccccaa	cagcttgaag	aggacagggg	cggagagctc	cagacctaac	2520
	actgccttgt	tggatccaag	ctccctgaa	ttctctgctg	tggtatcagt	gggcgattgg	2580
	ctccaggcca	ttaaaatgga	ccgtataag	gataacttca	cagctgctgg	ttataccaca	2640
	ctagaggctg	tggtgcacgt	gaaccaggag	gacctggcaa	gaattggtat	cacagccatc	2700
15	acgcaccaga	ataagatttt	gagcagtgtc	caggcaatgc	gaacccaaat	gcagcagatg	2760
	cacggcagaa	tggttcccgt	ctga				2784
	<210> 5						
20	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> ephrin A7						
	<310> XM004485						
	<400> 5						
30	atggtttttc	aaactcggta	cccttcatgg	attattttat	gctacatctg	gctgctccgc	60
	tttgcacaca	caggggaggg	gcaggctgcg	aaggaaagta	tactgctgga	ttctaaagca	120
	caacaaacag	agttggagtg	gatttcctct	ccaccaatg	ggtgggaaga	aattagtggg	180
	ttggatgaga	actatacccc	gatacgaaca	taccaggtgt	gccaagtcat	ggagcccaac	240
	caaaacaact	ggctgcggac	taactggatt	tccaaaggca	atgcacaaag	gatttttgta	300
	gaattgaaat	tcaccctgag	ggattgtaac	agtcttctct	gagtactggg	aacttgcaag	360
35	gaaacattta	atttgtacta	ttatgaaaca	gactatgaca	ctggcaggaa	tataagagaa	420
	aacctctatg	taaaaataga	caccattgct	gcagatgaaa	gttttaccga	aggtgacctt	480
	ggtgaaagaa	agatgaagct	taacactgag	gtgagagaga	ttggaccttt	gtccaaaaag	540
	ggattctatc	ttgcctttca	ggatgtaggg	gcttgcatag	ctttggtttc	tgtcaaatg	600
	tactacaaga	agtgcctggc	cattattgag	aacttagcta	tctttccaga	tacagtgact	660
40	ggttcagaat	tttcctcttt	agtcgagggt	cgaggagcat	gtgtcagcag	tgagagagaa	720
	gaagcggaaa	acgccccag	gatgcactgc	agtgcagaag	gagaatgggt	agtgccatt	780
	ggaaaatgta	ctgcaaagc	aggctaccag	caaaaaggag	acactgtgta	accctgtggc	840
	cgtgggttct	acaagtcttc	ctctcaagat	cttcagtgtc	ctcgttgtcc	aactcacagt	900
	ttttctgata	aagaaggctc	ctccagatgt	gaatgtgaag	atgggtatta	cagggctcca	960
45	tctgaccac	catacgttgc	atgcacaagg	cctccatctg	caccacagaa	cctcattttc	1020
	aacatcaacc	aaaccacagt	aagtttggaa	tggaagctcc	ctgcagacaa	tgggggaaga	1080
	aacgatgtga	cctacagaat	attgtgtaag	cggtgcagtt	gggagcaggg	cgaatgtgtt	1140
	ccctgtggga	gtaacattgg	atacatgccc	cagcagactg	gattagagga	taactatgtc	1200
	actgtcatgg	acctgctagc	ccacgcta	tatacttttg	aagttgaagc	tgtaaatgga	1260
50	gtttctgact	taagccgac	ccagaggctc	tttgctgctg	tcagtatcac	cactgggtcaa	1320
	gcagctccct	cgcaagtgg	tggaagtaag	aaggagagag	tactgcagcg	gagtgctgag	1380
	ctttcctggc	aggaaccaga	gcaccccaat	ggagtcacga	cagaatatga	aatcaagat	1440
	tacgagaaag	atcaaaggga	acggacctac	tcaacagtaa	aaaccaagtc	tacttcagcc	1500
	tccattaata	atctgaaacc	aggaacagtg	tatgttttcc	agattcgggc	ttttactgct	1560
55	gctgggtatg	gaaattacag	tcccagactt	gatgttgcta	cactagagga	agctacaggt	1620
	aaaatgtttg	aagctacagc	tgtctccagt	gaacagaatc	ctgttattat	cattgctgtg	1680
	gttgctgtg	ctgggaccat	catttttggt	ttcatggctc	ttggcttcat	cattgggaga	1740
	aggcactgtg	gttatagcaa	agctgaccaa	gaaggcgatg	aagagcttta	ctttcatttt	1800
	aaatttccag	gcacccaaac	ctacattgac	cctgaaacct	atgaggacc	aaatagagct	1860
60	gtccatcaat	tcgccaagga	gctagatgcc	tcctgtatta	aaattgagcg	tgtgattggg	1920
	gcaggagaa	tcggtgaagt	ctgcagtggc	cgtttgaaac	ttccaggga	aagagatgtt	1980
	gcagtagcca	taaaaaccct	gaaagtggg	tacacagaaa	aacaaaggag	agactttttg	2040

	tgtgaagcaa	gcatcatggg	gcagtttgac	cacccaaatg	ttgtccattt	ggaaggggtt	2100
	gttacaagag	ggaaaccagt	catgatagta	atagagttca	tggaaaatgg	agccctagat	2160
	gcattttotca	ggaaacatga	tgggcaattt	acagtcattc	agtttagtagg	aatgctgaga	2220
5	ggaattgctg	ctggaatgag	atatttggct	gatatgggat	atgttcacag	ggaccttgca	2280
	gctcgcaata	ttcttgtcaa	cagcaatctc	gtttgtaaaag	tgtcagattt	tggcctgtcc	2340
	cgagttatag	aggatgatcc	agaagctgtc	tatacaacta	ctggtggaaa	aattccagta	2400
	agggtggacag	caccogaagc	catccagtac	cggaaattca	catcagccag	tgatgtatgg	2460
	agctatggaa	tagtcatgtg	ggaagttagt	tcttatggag	aaagacctta	ttgggacatg	2520
10	tcaaatcaag	atgttataaa	agcaatagaa	gaaggttatc	gtttaccagc	acccatggac	2580
	tgcccgactg	gccttcacca	gctaattgtt	gattgttggc	aaaaggagcg	tgtctgaaagg	2640
	ccaaaatttg	aacagatagt	tgggaattcta	gacaaaatga	ttcgaaaccc	aaatagtctg	2700
	aaaactcccc	tgggaacttg	tagtaggcca	ataagccctc	ttctggatca	aaacactcct	2760
	gatttcacta	ccttttgttc	agttggagaa	tggctacaag	ctattaagat	ggaaagatat	2820
	aaagataatt	tcacggcagc	tggctacaat	tcccttgaat	cagtagccag	gatgactatt	2880
15	gaggatgtga	tgagtttagg	gatcacactg	gttggctcatc	aaaagaaaat	catgagcagc	2940
	attcagacta	tgagagcaca	aatgctacat	ttacatggaa	ctggcattca	agtgtga	2997
	<210> 6						
20	<211> 3217						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> ephrin A8						
	<310> XM001921						
	<400> 6						
30	ncbsncvwr	mdnctdrtn	nmstrctrst	tanmymmsar	chbmdrtnc	tdstrctrn	60
	mstmmtanmy	rmtsndhstr	ycbardasna	stagnbankg	rahcsmdatv	washtmantt	120
	hdbrandnkb	arggnbankh	msanshahar	tntanmycsm	bmrnarnvdr	tnhmsansha	180
	hamrnaaccs	snmvrsmga	tggccccgc	cggggccgc	ctgccccctg	cgctctgggt	240
	cgtcacggcc	gcggcgccg	cggccacctg	cgtgtccgcg	gcgcgcggcg	aagtgaattt	300
	gctggacacg	tcgaccatcc	acggggactg	gggctggctc	acgtatccgg	ctcatgggtg	360
35	ggactccatc	aacgaggtgg	acgagtcctt	ccagcccatc	cacacgtacc	aggtttgcaa	420
	cgtcatgagc	cccaaccaga	acaactggct	gcgcacgagc	tgggtcccc	gagacggcg	480
	ccggcgcgct	tatgtcgaga	tcaagtttac	cctgcgcgac	tgcaacagca	tgcctgggtg	540
	gctgggcacc	tgcaaggaga	ccttcaacct	ctactacctg	gagtcggacc	gcgacctggg	600
	ggccagcaca	caagaaagcc	agttcctcaa	aatcgacacc	attgcggcgg	acgagagctt	660
40	cacaggtgcc	gaccttggtg	tgcggcgctc	caagctcaac	acggaggtgc	gcagtggtgg	720
	tcccctcagc	aagcgcggtc	tctacctggc	cttcacggac	ataggtgcct	gcctggccat	780
	cctctctctc	cgcctctact	ataagaagtg	ccctgccatg	gtgcgcgaatc	tggctgcctt	840
	ctcggaggca	gtgacggggg	cgcactcgtc	ctcactgggtg	gaggtgaggg	gccagtgcgt	900
	gcgggcactc	gaggagcggg	acacacccaa	gatgtactgc	agcgcggagg	gcgagtggct	960
45	cgtgcccatc	ggcaaatgcg	tgtgcagtgc	cggctacgag	gagcggcggg	atgcctgtgt	1020
	ggcctgtgag	ctgggcttct	acaagtcagc	ccctggggac	cagctgtgtg	cccgtgccc	1080
	tccccacagc	cactccgcag	ctccagccgc	ccaagcctgc	cactgtgacc	tcagctacta	1140
	ccgtgcagcc	ctggacccgc	cgtcctcagc	ctgcacccgg	ccaccctcgg	caccagtga	1200
	cctgatctcc	agtgtgaatg	ggacatcagt	gactctggag	tgggccccctc	ccctggaccc	1260
50	agggtggccg	agtgcacatc	cctacaatgc	cgtgtgccgc	cgctgcccc	gggcactgag	1320
	ccgctgcgag	gcatgtggga	gcggcacccg	ctttgtgccc	cagcagacaa	gcctggtgca	1380
	ggccagcctg	ctggtggcca	acctgctggc	ccacatgaac	tactccttct	ggatcgaggc	1440
	cgtcaatggc	gtgtccgacc	tgagcccgga	gccccgcgg	gccgctgtgg	tcaacatcac	1500
	cacgaaccag	gcagccccgt	cccaggttgg	gttgatccgt	caagagcggg	cggggcagac	1560
55	cagcgtctcg	ctgctgtggc	aggagccgga	gcagccgaac	ggcatcatcc	tggagtatga	1620
	gatcaagtac	tacgagaagg	acaaggagat	gcagagctac	tccaccctca	aggccgtcac	1680
	caccagagcc	accgtctccg	gcctcaagcc	gggcacccgc	tacgtgttcc	aggtccgagc	1740
	ccgcacctca	gcaggctgtg	gccgcttcag	caggccatg	gaggtggaga	ccgggaaacc	1800
	ccggccccgc	tatgacacca	ggaccattgt	ctggatctgc	ctgacgctca	tcacgggccc	1860
60	ggtggtgctt	ctgctcctgc	tcctctgcaa	gaagaggcac	tgtggctaca	gcaaggcctt	1920
	ccaggactcg	gacgaggaga	agatgcacta	tcagaatgga	caggcacccc	cacctgtctt	1980
	cctgcctctg	catcaccccc	cgggaaagct	cccagagccc	cagttctatg	cggaaaccca	2040


```

5  cacctacgag gagccaggcc gggcggggccg cagtttctact cgggagatcg aggcctctag 2100
   gatccacatc gagaaaaatca tcggctctg agactccggg gaagtctgct acgggagggt 2160
   gcggtgtcca gggcagcggg atgtgcccgt ggccatcaag gccctcaaag ccggctacac 2220
   ggagagacag aggcgggact tcctgagcga ggcgtccatc atggggcaat tcgacctacc 2280
   caacatcatc cgcctcgagg gtgtcgtcac ccgtggccgc ctggcaatga ttgtgactga 2340
   gtacatggag aacggctctc tggacacctt cctgaggacc cagcagggc agttcaccat 2400
   catgcagctg gtgggcatgc tgagaggagt ggggtgccggc atgcgtacc tctcagacct 2460
   gggctatgtc caccgagacc tggccgcccg caacgtcctg gttgacagca acctgggtctg 2520
   caaggtgtct gacttcgggc tctcacgggt gctggaggac gacccgatg ctgcctacac 2580
10 caccacgggc ggggaagatcc ccatccgctg gacggcccca gaggccatcg ccttcgcgac 2640
   cttctcctcg gccagcgacg tgtggagctt cggcgtggtc atgtgggagg tgctggccta 2700
   tggggagcgg ccctactgga acatgaccaa ccgggatgtc atcagctctg tggaggaggg 2760
   gtaccgctg cccgcacca tgggctgccc ccacgccctg caccagctca tgctcgactg 2820
   ttggcacaag gaccgggcgc agcggcctcg cttctcccag attgtcagtg tcctcgatgc 2880
15 gctcatccgc agccctgaga gtctcagggc caccgccaca gtcagcaggt gcccaccccc 2940
   tgccttcgtc cggagctgct ttgacctccg agggggcagc ggtggcgggtg ggggcctcac 3000
   cgtgggggac tggctggact ccatccgcat gggccgggtac cgagaccact tcgctgcggg 3060
   cggatactcc tctctgggca tgggtgctacg catgaacgcc caggacgtgc gcgcctggg 3120
   catcaccctc atgggccacc agaagaagat cctgggcagc attcagacca tgccgggcca 3180
20 gctgaccagc acccaggggc cccgcccggca cctctga 3217

```

<210> 7

<211> 1497

25 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<308> U83508

30

<300>

<302> angiopoietin 2

<310> U83508

35 <400> 7

```

   atgacagttt tcctttcctt tgctttcctc gctgccattc tgactcacat aggggtgcagc 60
   aatcagcgcc gaagtccaga aaacagtggg agaagatata accggattca acatgggcaa 120
   tgtgcctaca ctttcattct tccagaacac gatggcaact gtcgtgagag tacgacagac 180
   cagtacaaca caaacgctct cgagagagat gctccacacg tggaaaccgga tttctcttcc 240
40 cagaaacttc aacatctgga acatgtgatg gaaaattata ctcagtggct gcaaaaaactt 300
   gagaattaca ttgtgaaaa catgaagtgc gagatggccc agatacagca gaatgcagtt 360
   cagaaccaca cggctaccat gctggagata ggaaccagcc tcctctctca gactgcagag 420
   cagaccagaa agctgacaga tgttgagacc caggtaacta atcaaacttc tcgacttgag 480
   atacagctgc tggagaattc attatccacc tacaagctag agaagcaact tcttcaacag 540
45 acaaatgaaa tcttgaagat ccatgaaaaa aacagtttat tagaacataa aatcttagaa 600
   atggaaggaa aacacaagga agagtgggac accttaaagg aagagaaaga gaaccttcaa 660
   ggcttggtta ctgctcaaac atatataatc caggagctgg aaaagcaatt aaacagagct 720
   accaccaaca acagtgtcct tcagaagcag caactggagc tgatggacac agtcacaac 780
   cttgtcaatc tttgactaa agaagggtgt ttactaaagg gaggaaaaag agaggaagag 840
50 aaaccattta gagactgtgc agatgtatat caagctggtt ttaataaaaag tggaaatctac 900
   actatattata ttaataatat gccagaaccc aaaaagggtg tttgcaatat ggatgtcaat 960
   gggggagggt ggactgtaat acaacatcgt gaagatggaa gtctagattt ccaaagaggc 1020
   tgggaaggaa ataaaatggg ttttggaat ccctccggtg aatattggct ggggaatgag 1080
   tttatttttg ccattaccag tcagaggcag tacatgctaa gaattgagtt aatggactgg 1140
55 gaagggaacc cgcctattc acagtatgac agattccaca taggaaatga aaagcaaac 1200
   tataggttgt atttaaaagg tcacactggg acagcaggaa aacagagcag cctgatctta 1260
   cacggtgctg atttcagcac taaagatgct gataatgaca actgtatgtg caaatgtgcc 1320
   ctcatgttaa caggaggatg gtggtttgat gcttgtggcc cctccaatct aaatggaatg 1380
   ttctatactg cgggacaaaa ccatgaaaaa ctgaatggga taaagtggca ctacttcaaa 1440
60 gggcccaagt actccttacg ttccacaact atgatgattc gacctttaga tttttga 1497

```

<210> 8
<211> 3417
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<310> XM001924

10 <300>
<302> Tiel

<400> 8
atggtctggc ggggtgcccc tttcttggctc cccatcctct tcttggcttc tcatgtgggc 60
gcggcggttg acctgacgct gctggccaac ctggcgctca cggacccccca gcgcttcttc 120
15 ctgacttggc tgtctgggga ggccggggcg gggaggggct cggacgcctg gggcccgcctc 180
ctgctgctgg agaaggacga ccgtatcgctg cgcacccccgc ccggggccacc cctgcgcctg 240
gcgcgcaacg gttcgaccca ggtcacgctt cgcggcttct ccaagccctc ggacctcgtg 300
ggcgtcttct cctgcgtggg cgtgctggg gcgcggcgca cgcgcgtcat ctacgtgcac 360
20 aacagccctg gagccacct gcttccagac aaggtcacac acactgtgaa caaaggtgac 420
accgctgtac tttctgcacg tgtgcacaag gagaagcaga cagacgtgat ctggaagagc 480
aacggatcct acttctacac cctggactgg catgaagccc aggatgggcg gttcctgctg 540
cagctcccaa atgtgcagcc accatcgagc ggcactctaca gtgccactta cctggaagcc 600
agccccctgg gcagcgcctt ctttcggctc atcgtgcggg gttgtggggc tgggcgctgg 660
25 gggccaggct gtaccaagga gtgcccaggt tgccctacat gaggtgtctg ccacgacctg 720
gacggcgcaat gtgtatgccc ccttggtctc actggcacc cgtgtgaaca ggccctgcaga 780
gagggccggt ttgggcagag ctgcccaggag cagtgcaccag gcatatcagg ctgcccggggc 840
ctcaccttct gcctccaga cccctatggc tgctcttctg gatctggctg gagaggaagc 900
cagtgcgaag aagcttctgtc ccttggtcat tttggggctg attgccgact ccagtggcag 960
30 tgtcagaatg gtggcacttg tgaccggttc agtggttctg tctgcccctc tgggtggcat 1020
ggagtgcact gtgagaagtc agaccggatc cccagatcc tcaacatggc ctcagaactg 1080
gagttcaact tagagacgat gccccggatc aactgtgcag ctgcaggga ccccttcccc 1140
gtgcggggca gcatagagct acgcaagcca gacggcactg tgctcctgtc caccaaggcc 1200
attgtggagc cagagaagac cacagctag ttcgaggtgc ccgcttggg tcttgcggac 1260
agtgggttct gggagtgcgg tgtgtccaca tctggcgggc aagacagccg gcgcttcaag 1320
35 gtcaatgtga aagtgccccc cgtgcccctg gctgcacctc ggctcctgac caagcagagc 1380
cgccagcttg tggctctccc gctggtctcg ttctctgggg atggaccat ctccactgtc 1440
cgctgcact accggcccca ggacagtacc atggactggt cgaccattgt ggtggacccc 1500
agtgagaacg tgacgttaat gaacctgagg ccaaagacag gatacagtgt tcgtgtgcag 1560
40 ctgagccggc caggggaagg aggagagggg gcctgggggc cccccaccct catgaccaca 1620
gactgtcctg agcctttgtt gcagccgtgg ttggagggct ggcatgtgga aggcactgac 1680
cggctgcgag tgagctggtc cttgcccttg gtgcccgggc cactggtggg cgacggttct 1740
ctgctgcgcc tgtgggacgg gacacggggg caggagcggc ggggaaacgt ctcatcccc 1800
cagggccgca tggccctcct gacgggactc acccctggca ccactacca gctggatgtg 1860
cagctctacc actgcaccct cctggggccg gcctcgcccc ctgcacacgt gcttctgccc 1920
45 ccagtgggc ctccagcccc ccgacacctc cacgcccagg cctctcaga ctccgagatc 1980
cagctgacat ggaagcacc cggaggctctg cctggggcaa tatccaagta cgttgtggag 2040
gtgcaggtgg ctgggggtgc aggagaccca ctgtggatag acgtggacag gcctgaggag 2100
acaagcacca tcatccgtgg cctcaacgcc agcacgcgct acctcttccg catgccccg 2160
50 agcattcagg ggctcgggga ctggagcaac acagtagaag agtccaccct gggcaacggg 2220
ctgcaggctg agggcccagt ccaagagagc cgggcagctg aagagggcct ggatcagcag 2280
ctgatcctgg cgggtggtggg ctccgtgtct gccacctgcc tcaccatcct ggctgcctt 2340
ttaaccctgg tgtgcatccg cagaagctgc ctgcatcgga gacgcacctt cacctaccag 2400
tcaggctcgg gcgaggagac catcctgcag ttcagctcag ggaccttgac acttaccggg 2460
55 cggccaaaac tgcagcccga gcccctgagc taccagtgac tagagtggga ggacatcacc 2520
tttgaggacc tcatcgggga ggggaacttc ggccaggtea tccggggccat gatcaagaag 2580
gacgggctga agatgaacgc agccatcaaa atgctgaaaag agtatgcctc tgaaaatgac 2640
catcgtgact ttgcgggaga actggaagtt cgttgcaaat tggggcatca ccccaacatc 2700
atcaacctcc tgggggctg taagaaccga ggttacttgt atatcgctat tgaatatgcc 2760
60 ccctacggga acctgctaga ttttctgcgg aaaagccggg tcctagagac tgaccagct 2820
tttgctcgag agcatgggac agcctctacc cttagctccc ggcagctgct gcgtttcgcc 2880
agtgatgcgg ccaatggcat gcagtacctg agtgagaagc agttcatcca cagggaacct 2940
gctgcccgga atgtgctggt cggagagaac ctggcctcca agattgcaga cttcggcctt 3000

5 tctcggggag aggaggttta tgtgaagaag acgatggggc gtctccctgt gcgctggatg 3060
 gccattgagt ccctgaacta cagtgtctat accaccaaga gtgatgtctg gtccttttga 3120
 gtccttcttt gggagatagt gagccttgga ggtacaccct actgtggcat gacctgtgcc 3180
 gagctctatg aaaagctgcc ccagggctac cgcattggagc agcctcgaaa ctgtgacgat 3240
 gaagtgtacg agctgatgcg tcagtgtctg cgggaccgtc cctatgagcg accccccttt 3300
 gccagattg cgctacagct aggcgcgatg ctggaagcca ggaaggccta tgtgaacatg 3360
 tcgctgtttg agaacttcac ttacgcgggc attgatgcca cagctgagga ggcctga 3417

10 <210> 9
 <211> 3375
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> TEK
 <310> L06139

20 <400> 9
 atggactctt tagccagctt agttctctgt ggagtcagct tgctcctttc tggaaactgtg 60
 gaagggtcca tggacttgat cttgatcaat tccctacctc ttgtatctga tgctgaaaca 120
 tctctcacct gcattgcctc tgggtggcgc ccccatgagc ccatcaccat aggaaggagc 180
 tttgaagcct taatgaacca gcaccaggat ccgctggaag ttactcaaga tgtgaccaga 240
 gaatgggcta aaaaagttgt ttggaagaga gaaaaggcta gtaagatcaa tgggtgcttat 300
 25 ttctgtgaag ggcgagttcg aggagaggca atcaggatac gaaccatgaa gatgcgtcaa 360
 caagcttctt tcctaccagc tactttaact atgactgtgg acaagggaga taacgtgaac 420
 atatctttca aaaaggtatt gattaaagaa gaagatgcag tgatttacia aaatggttcc 480
 ttcatccatt cagtgcctcg gcatgaagta cctgatattc tagaagtaca cctgcctcat 540
 gctcagcccc aggatgctgg agtgactcgc gccagggtata taggaggaaa cctcttcacc 600
 30 tcggccttca ccaggctgat agtccggaga tgtgaagccc agaagtgggg acctgaatgc 660
 aacctctctt gtactgcttg tatgaacaat ggtgtctgcc atgaagatac tggagaatgc 720
 atttgccttc ctgggtttat gggaaggacg tgtgagaagg cttgtgaact gcacacgttt 780
 ggcagaactt gtaagaaaag gtgcagtggg caagagggat gcaagtctta tgtgttctgt 840
 ctccctgacc cctatgggtg ttcctgtgcc acaggctgga agggctctga gtgcaatgaa 900
 35 gcatgccacc ctggttttta cgggccagat tgtaagctta ggtgcagctg caacaatggg 960
 gagatgtgtg atcgcttcca aggatgtctc tgctctccag gatggcaggg gctccagtg 1020
 gagagagaag gcataccgag gatgacccca aagatagtgg atttgccaga tcatatagaa 1080
 gtaaacagtg gtaaatttaa tcccatttgc aaagcttctg gctggccgct acctactaat 1140
 gaagaaatga ccttggtgaa gccggatggg acagtgctcc atccaaaaga ctttaaccat 1200
 40 acggatcatt tctcagtagc catattcacc atccaccgga tcttcccccc tgactcagga 1260
 gtttgggtct gcagtgtgaa cacagtggct gggatgggtg aaaagccctt caacatttct 1320
 gttaaagttc ttccaaagcc cctgaatgcc ccaaactgta ttgacactgg acataacttt 1380
 gctgtcatca acatcagctc tgagccttac tttggggatg gaccaatcaa atccaagaag 1440
 cttctataca aaccgttaa tcactatgag gcttggcaac atattcaagt gacaaatgag 1500
 45 attgttacac tcaactattt ggaacctcgg acagaatatg aactctgtgt gcaactggtc 1560
 cgtcgtggag aggggtggga agggcatcct ggacctgtga gacgcttcac aacagcttct 1620
 atcggaactc ctctccaag aggtctaaat ctctgccta aaagtacagc cactctaaat 1680
 ttgacctggc aaccaatatt tccaagctcg gaagatgact tttatgttga agtggagaga 1740
 aggtctgtgc aaaaaagtga tcagcagaat attaaagtcc caggcaactt gacttcggtg 1800
 50 ctacttaaca acttacatcc caggagagcag tacgtggtcc gagctagagt caacaccaag 1860
 gccagggggg aatggagtga agatctcact gcttgaccc ttagtacat tcttctctct 1920
 caaccagaaa acatcaagat ttccaacatt acacactcct cggctgtgat ttcttggaca 1980
 atattggatg gctattctat ttcttctatt actatccgtt acaaggttca aggcaagaat 2040
 gaagaccagc acgttgatgt gaagataaag aatgccacca tcattcagta tcagctcaag 2100
 55 ggcctagagc ctgaaacagc ataccagggtg gacatttttg cagagaacaa catagggtca 2160
 agcaaccag ccttttctca tgaactggtg accctcccag aatctcaagc accagcggac 2220
 ctcgaggggg ggaagatgct gcttatagcc atccttggct ctgctggaat gacctgcctg 2280
 actgtgctgt tggcctttct gatcatattg caattgaaga gggcaaatgt gcaaaggaga 2340
 atggcccaag ccttccaaa cgtgagggaa gaaccagctg tgcagttcaa ctacgggact 2400
 60 ctggccctaa acaggaaggt caaaaacaac ccagatccta caatttatcc agtgcttgac 2460
 tggaatgaca tcaaatttca agatgtgatt ggggagggca attttggcca agttcttaag 2520
 gcgcgcatca agaaggatgg gttacggatg gatgctgcca tcaaaagaat gaaagaatat 2580

5 gctccaaag atgatcacag ggactttgca ggagaactgg aagttctttg taaacttga 2640
 caccatccaa acatcatcaa tctcttagga gcatgtgaac atcgaggcta cttgtacctg 2700
 gccattgagt acgcgcccc tggaaacctt ctggacttcc ttcgcaagag ccgtgtgctg 2760
 gagacggacc cagcatttgc cattgccaat agcaccgcgt ccacactgtc ctcccagcag 2820
 10 ctcttctact tgcgtgccga cgtggcccgg ggcatggact acttgagcca aaaacagttt 2880
 atccacaggg atctggctgc cagaaacatt ttagttggtg aaaactatgt ggcaaaaata 2940
 gcagattttg gattgtcccc aggtcaagag gtgtacgtga aaaagacaat gggaaggctc 3000
 ccagtgcgct ggatggccat cgagtcactg aattacagtg tgtacacaac caacagtgtat 3060
 gtatggtcct atggtgtgtt actatgggag attgttagct taggaggcac accctactgc 3120
 15 gggatgactt gtgcagaact ctacgagaag ctgccccagg gctacagact ggagaagccc 3180
 ctgaactgtg atgatgaggt gtatgatcta atgagacaat gctggcggga gaagccttat 3240
 gagaggccat catttgccca gatattggtg tccttaaaaca gaatgttaga ggagcgaaag 3300
 acctacgtga ataccagct ttatgagaag ttactttatg caggaattga ctgttctgct 3360
 gaagaagcgg cctag 3375

<210> 10
 <211> 2409
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens
 <300>
 <300>
 25 <302> beta5 integrin
 <310> X53002
 <400> 10
 30 ncbsncvwra tgccgcgggc cccggcgccg ctgtacgcct gcctcctggg gctctgcgcg 60
 ctctgcccc ggctgcgagg tctcaacata tgcactagtg gaagtgccac ctcatgtgaa 120
 gaatgtctgc taatccaccc aaaatgtgcc tgggtgtcca aagaggactt cggaagccca 180
 cgggtccatca cctctcggtg tgatctgagg gcaaaccttg tcaaaaatgg ctgtggaggt 240
 gagatagaga gccagccag cagcttccat gtctgagga gcctgcccct cagcagcaag 300
 35 ggttcgggct ctgcaggctg ggacgtcatt cagatgacac cacaggagat tgccgtgaac 360
 ctccggcccc gtgacaagac caccttccag ctacaggttc gccagggtga ggactatcct 420
 gtggacctgt actacctgat ggacctctcc ctgtccatga aggatgactt ggacaatatc 480
 cggagcctgg gcacaaaact cgcggaggag atgaggaagc tcaccagcaa cttccggttg 540
 ggatttgggt cttttgttga taaggacatc tctcctttct cctacacggc accgaggtac 600
 cagaccaatc cgtgcattgg ttacaagtgg ttccaaatt gcgtcccctc ctttgggttc 660
 40 cgccatctgc tgccctctac agacagagtg gacagcttca atgaggaagt tcggaaacag 720
 aggggtgtccc ggaaccgaga tgcccctgag gggggctttg atgcagtact ccaggcagcc 780
 gtctgcaagg agaagattgg ctggcgaaag gatgcaactg atttgctggt gttcacaaca 840
 gatgatgtgc ccacatcgc attggatgga aaattgggag gcctggtgca gccacacgat 900
 45 ggccagtgc cctgaacga ggccaacgag tacacagcat ccaaccagat ggactatcca 960
 tcccttgccct tgcttgagga gaaattggca gagaacaaca tcaacctcat ctttgcaagt 1020
 acaaaaaacc atttatatgct gtacaagaat ttacagccc tgatacctgg aacaacggtg 1080
 gagattttag atggagactc caaaaatatt attcaactga ttattaatgc atacaatagt 1140
 atccggtcta aagtggagtt gtcagtctgg gatcagcctg aggatcttaa tctcttcttt 1200
 50 actgctacct gccaaagtgg ggtatcctat cctggtcaga ggaagtgtga gggctgaag 1260
 attggggaca cggcatcttt tgaagtatca ttggaggccc gaagctgtcc cagcagacac 1320
 acggagcatg tgtttgccct gcggccggtg ggattccggg acagcctgga ggtgggggtc 1380
 acctacaact gcacgtgcgg ctgcagcgtg gggctggaac ccaacagcgc caggtgcaac 1440
 gggagcggga cctatgtctg cggcctgtgt gagtgcagcc ccggctacct gggcaccagg 1500
 55 tgcgagtgcc aggatgggga gaaccagagc gtgtaccaga acctgtgccg ggaggcagag 1560
 ggcaagccac tgtgcagcgg gcgtggggac tgcagctgca accagtgtc ctgcttcgag 1620
 agcaggtttg gcaagatcta tgggccttct tgtgagtgcg acaacttctc ctgtgccagg 1680
 aacaaggagg tcctctgctc aggccatggc gagtgtcact gcggggaatg caagtgccat 1740
 gcaggttaca tcggggacaa ctgtaactgc tcgacagaca tcagcacatg ccggggcaga 1800
 60 gatggccaga tctgcagcga gcgtgggcac tgtctctgtg ggcagtgcc atgcacggag 1860
 ccggggggcct ttggggagat gtgtgagaag tgccccacct gcccggtgc atgcagacc 1920
 aagagagatt gcgtcgagtg cctgctgctc cactctggga aacctgacaa ccagacctgc 1980
 cacagcctat gcaggatga ggtgatcaca tgggtggaca ccatcgtgaa agatgaccag 2040

	gaggctgtgc	tatgtttcta	caaaaccgcc	aaggactgcg	tcatgatgtt	cacctatgtg	2100
	gagctcccca	gtgggaagtc	caacctgacc	gtcctcaggg	agccagagtg	tggaacacc	2160
	cccaacgcca	tgaccatcct	cctggctgtg	gtcggtagca	tcctccttgt	tggtcttgca	2220
	ctcctggcta	tctggaagct	gcttgtcacc	atccacgacc	ggagggagtt	tgcaaaagtt	2280
5	cagagcgagc	gatccagggc	ccgctatgaa	atggcttcaa	atccattata	cagaaagcct	2340
	atctccacgc	acactgtgga	cttcaccttc	aacaagttca	acaaatccta	caatggcact	2400
	gtggactga						2409
10	<210> 11						
	<211> 2367						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> beta3 integrin						
	<310> NM000212						
	<400> 11						
20	atgcgagcgc	ggccgcggcc	ccggccgctc	tgggcgactg	tgctggcgct	ggggcgctg	60
	gcgggcgttg	gcgtaggagg	gcccacatc	tgtaccacgc	gaggtgtgag	ctcctgccag	120
	cagtgcctgg	ctgtgagccc	catgtgtgcc	tgggtgctctg	atgaggccct	gcctctgggc	180
	tcacctcgct	gtgacctgaa	ggagaatctg	ctgaaggata	actgtgcccc	agaatccatc	240
	gagttcccag	tgagtgaggc	ccgagtacta	gaggacaggc	ccctcagcga	caagggctct	300
25	ggagacagct	cccaggtcac	tcaagtcagt	ccccagagga	ttgcactccg	gctccggcca	360
	gatgattcga	agaattttctc	catccaagtg	cggcaggtgg	aggattaccc	tgtggacatc	420
	tactacttga	tggacctgtc	ttactccatg	aaggatgac	tgtggagcat	ccagaacctg	480
	ggtaccaagc	tggccaccca	gatgcgaaag	ctcaccagta	acctgcggat	tggcttcggg	540
	gcatttgtgg	acaagcctgt	gtcaccatac	atgtatatct	ccccaccaga	ggccctcgaa	600
30	aaccctgtct	atgatatgaa	gaccacctgc	ttgcccattg	ttggctacaa	acacgtgctg	660
	acgctaactg	accaggtgac	ccgcttcaat	gaggaagtga	agaagcagag	tgtgtcacgg	720
	aaccgagatg	cccagaggg	tggctttgat	gccatcatgc	aggctacagt	ctgtgatgaa	780
	aagattggct	ggaggaatga	tgcattcccac	ttgctggtgt	ttaccactga	tgccaagact	840
	catatagcat	tggacggaag	gctggcaggc	attgtccagc	ctaatacagg	gcagtgtcat	900
35	gttggtagtg	acaatcatta	ctctgcctcc	actaccatgg	attatccctc	tttggggctg	960
	atgactgaga	agctatccca	gaaaaacatc	aatttgatct	ttgcagtga	tgaaaatgta	1020
	gtcaatctct	atcagaacta	tagtgagctc	atcccaggga	ccacagttgg	ggttctgtcc	1080
	atggattcca	gcaatgtcct	ccagctcatt	gttgatgctt	atgggaaaaa	ccgttctaaa	1140
	gtagagctgg	aagtgcgtga	cctccctgaa	gagttgtctc	tatccttcaa	tgccacctgc	1200
40	ctcaacaatg	aggtcatccc	tggcctcaag	tcttgtatgg	gactcaagat	tggagacacg	1260
	gtgagcttca	gcattgaggc	caaggtgcga	ggctgtcccc	aggagaagga	gaagtccttt	1320
	accataaage	ccgtgggctt	caaggacagc	ctgatcgctc	aggtcacctt	tgattgtgac	1380
	tgtgcctgcc	aggcccaagc	tgaacctaat	agccatcgct	gcaacaatgg	caatggggacc	1440
	tttgagtgtg	gggtatgccg	ttgtgggcct	ggctggctgg	gatcccagtg	tgagtgtctc	1500
45	gaggaggact	atcgcccttc	ccagcaggac	gaatgcagcc	cccgggaggg	tcagcccgtc	1560
	tgcagccagc	ggggcgagtg	cctctgtggt	caatgtgtct	gccacagcag	tgactttggc	1620
	aagatcacgg	gcaagtactg	cgagtgtgac	gacttctcct	gtgtccgcta	caagggggag	1680
	atgtgtctag	gccatggcca	gtgcagctgt	ggggactgcc	tgtgtgactc	cgactggacc	1740
	ggctactact	gcaactgtac	cacgcgtact	gacacctgca	tgtccagcaa	tgggctgctg	1800
50	tgcagcggcc	gcggaagtg	tgaatgtggc	agctgtgtct	gtatccagcc	gggctcctat	1860
	ggggacacct	gtgagaagtg	ccccacctgc	ccagatgcct	gcacctttaa	gaaagaatgt	1920
	gtggagtgtg	agaagtttga	ccgggagccc	tacatgaccg	aaaataacctg	caaccgttac	1980
	tgcctgtgacg	agattgagtc	agtgaagaca	cttgaaggaca	ctgggaagga	tgcagtgaat	2040
	tgtacctata	agaatgagga	tgactgtgtc	gtcagattcc	agtactatga	agattctagt	2100
55	ggaaagtcca	tcctgtatgt	ggtagaagag	ccagagtgtc	ccaagggccc	tgacatcctg	2160
	gtggctcctgc	tctcagtgat	gggggcccatt	ctgctcattg	gccttgccgc	cctgtctcatc	2220
	tggaaactcc	tcattccacc	ccacgaccga	aaagaattcg	ctaaatttga	ggagaacgc	2280
	gccagagcaa	aattgggacac	agccaacaac	ccactgtata	aagaggccac	gtctaccttc	2340
60	accaatatca	cgtaccgggg	cacttaa				2367
	<210> 12						

<211> 3147
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> alpha v intergrin
<310> NM0022210

<400> 12
10 atggcgttttc cgccgcggcg acggctgcgc ctccggtcccc gcggcctccc gcttctttctc 60
tcgggactcc tgctacctct gtgccgcgcc ttcaacctag acgtggacag tcctgccgag 120
tactctggcc ccgaggaag ttacttcggc ttcccgctgg atttcttcgt gccagcgcg 180
tcttcccgga tgtttctctc cgtgggagct cccaaagcaa acaccacca gcctgggatt 240
gtggaaggag ggcaggtcct caaatgtgac tggctctcta cccgcgggtg ccagccaatt 300
15 gaatttgatg caacaggcaa tagagattat gccaaaggatg atccattgga atttaagtcc 360
catcagtggt ttggagcatc tggtaggtcg aaacaggata aaattttggc ctgtgcccc 420
ttgtaccatt ggagaactga gatgaaacag gagcgagagc ctgttggaac atgcttttctt 480
caagatggaa atggcataga tgactttgtt ccattgtagat cacaagatat tgatgctgat 540
ggacagggat tttgtcaagg aggatccagc attgatttta ctaaagctga cagagtactt 600
20 ctgtgtgggc ctggtagctt ttattggcaa ggtcagctta tttcggatca agtggcagaa 660
atcgtatcta aatacgaccc caatgtttac agcatcaagt ataataacca attagcaact 720
cggactgcac aagctatttt tgatgacagc tatttgggtt attctgtggc tgcggagat 780
ttcaatgggt atggcataga tgactttgtt tcaggagttc caagagcagc aaggactttg 840
ggaatgggtt atatttatga tgggaagaac atgtctctct tatacaattt tactggcgag 900
25 cagatggctg catatttcgg attttctgta gctgccactg acattaatgg agatgattat 960
gcagatgtgt ttattggagc acctctcttc atggatcgtg gctctgatgg caaactccaa 1020
gaggtggggc aggtctcagt gtctctacag agagcttcag gagacttcca gacgacaaag 1080
ctgaatggat ttgaggtctt tgcacggttt ggcagtgcca tagctccttt gggagatctg 1140
gaccaggatg gtttcaatga tattgcaatt ctgctccat atgggggtga agataaaaaa 1200
30 ggaattgttt atatcttcaa tggagatca acaggcttga acgcagctcc atctcaaata 1260
cttgaagggc agtgggctgc tgaagcatg ccaccaagct ttggctattc aatgaaagga 1320
gccacagata tagacaaaaa tggatatcca gacttaattg taggagcttt tgggtgtagat 1380
cgagctatct tatcacgggc cagaccagtt atcactgtaa atgctggctc tgaagtgtac 1440
cctagcattt taaatcaaga caataaaacc tgctcactgc ctggaacagc tctcaaagtt 1500
35 tcctgtttta atgttaggtt ctgcttaaag gcagatggca aaggagtact tcccaggaaa 1560
cttaatttcc aggtggaact tcttttggat aaactcaagc aaaaggagc aattcgacga 1620
gcactgtttc tctacagcag gtccccaagt cactccaaga acatgactat ttcaaggggg 1680
ggactgtatg agtgtgagga attgatagcg tatctgcggg atgaatctga atttagagac 1740
aaactcactc caattactat ttttatggaa tatcggttgg attatagaac agctgctgat 1800
40 acaacaggct tgcaacccat tcttaaccag ttcacgcctg ctaacattag tcgacaggct 1860
cacattctac ttgactgttg tgaagacaat gtctgtaaac ccaagctgga agtttctgta 1920
gatagtatc aaaagaagat ctatattggg gatgacaacc ctctgacatt gattgttaag 1980
gctcagaatc aaggagaagg tgctacgaa gaagccttag caagacttcc ctgtgcattt 2040
gctgatttca tcgggggttg ccgaaacaat tgtgacctg gaaacccaat gaaggctgga 2100
45 aagacagaaa accaaactcg ccaggtggtg tgtgacctg agtccagagc agtccagagat 2160
actcaactct tagctgggtc tggtttcagt gtgcaccagc agtccagagat ggatacttct 2220
gtgaaatttg acttacaaat ccaaagctca aatctatttg acaaagtaag cccagttgta 2280
tctcacaagg ttgatcttgc tgttttagct gcagttgaga taagaggagt ctcgagtcct 2340
gatcatatct ttcttccgat tccaaactgg gagcacaagg agaaccctga gactgaagaa 2400
50 gatgttgggc cagttgttca gcacatctat gagctgagaa acaatgggtc aagttcattc 2460
agcaaggcaa tgctccatct tcagtggcct tacaatatata ataataacac tctgttgat 2520
atccttcatt atgatattga tggaccaatg aactgcactt cagatatgga gatcaacct 2580
ttggaattta agatctcatc tttgcaaaa actgaaaaga atgacacggt tgccgggcaa 2640
ggtgagcggg accatctcat cactaagcgg gatcttgccc tcagtgaagg agatattcac 2700
55 actttgggtt gtggagttgc tcagtgttgc aagattgtct gccagttgg gagattagac 2760
agaggaaaaga gtgcaatctt gtacgtaaa tcatctactg ggactgagac ttttatgaat 2820
aaagaaaatc agaattcttc ctattctctg aagtcgtctg cttcatttaa tgtcatagag 2880
tttcttata agaattcttc aattgaggat atcaccaact ccacattggt taccactaat 2940
gtcacctggg gcattcagcc agcggccatg cctgtgcctg tgtgggtgat cattttagca 3000
60 gttctagcag gattgttgct actggctgtt ttggtatttg taatgtacag gatgggcttt 3060
tttaaacggg tccggccacc tcaagaagaa caagaaaggg agcagcttca acctcatgaa 3120
aatggtgaag gaaactcaga aacttaa 3147

<210> 13
<211> 402
5 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)
10 <310> AF000177

<400> 13
atgaactata tgcctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcacttgggtt 60
ctgcttcgag atggaaggac acttataggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120
15 ttagtgctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180
cgagggattt ttgtggtcag aggagaaaat gtggtcctac taggagaaat agacttgga 240
aaggagatgt acacaccctt ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaaagg 300
gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360
20 ggtctttcca ttcctcgagc agatactctt gatgagtact aa 402

<210> 14
<211> 1923
<212> DNA
25 <213> Homo sapiens

<300>
<302> c-myb
30 <310> NM005375

<400> 14
atggcccgaa gaccccgga cagcatatat agcagtgcag aggatgatga ggactttgag 60
atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120
acaaggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaatggaaca 180
35 gatgactgga aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240
cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaaa agaagaagat 300
cagagagtga tagagcttgt acagaaatag ggtccgaaac gttggtctgt tattgccaaag 360
cacttaaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420
gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttatttacca ggcacacaag 480
40 agactgggga acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540
atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cgggaaggtcg aacaggaagg ttatctgcag 600
gagtcctcaa aagccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660
atgggttttg ctcaggctcc gcctacagct caactccctg ccactggcca gccactgtt 720
aacaacgact attcctatta ccacatttct gaagcacaaa atgtctccag tcatgttcca 780
45 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840
cagagacact ataatgatga agaccctgag aaggaaaagc gaataaagga attagaattg 900
ctcctaattgt caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960
acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccc accacaccag acctcatgga 1020
gacagtgcac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080
50 cctggctccc tacctgaaga aagcgcctcg ccagcaaggt gcatgatcgt ccaccagggc 1140
accattctgg ataattgttaa gaacctctta gaatttgtag aaacactcca atttatagat 1200
tctttcttaa acacttccag taacctgaa aactcagact tggaaatgcc ttctttaact 1260
tccacccttc catttggtca caaattgact gttacaacac catttcatag agaccagact 1320
gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgttttt agaaccctcag ctatcaaaaag gtcaatctta 1380
55 gaaagctctc caagaactcc tacaccattc aaacatgcac ttgcagctca agaaattaaa 1440
tacggtcccc tgaagatgct acctcagaca cctctctatc tagtagaaga tctgcaggat 1500
gtgatcaaac aggaatctga tgaatctgga tttgttgctg agtttcaaga aaatggacca 1560
cccttactga agaaaatcaa acaagaggtg gaatctccaa ctgataaatc aggaacttc 1620
ttctgctcac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680
60 cctgtgcgag atgcaccgaa tattcttaca agctccgttt taatggcacc agcatcagaa 1740
gatgaagaca atgttctcaa agcatttaca gtacctaaaa acaggctcctt ggcgagcccc 1800
ttgcagcctt gtagcagtag ctgggaacct gcactcctgtg gaaagatgga ggagcagatg 1860

acatctttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagccccggac gctgggtcatg 1920
tga 1923

5 <210> 15
<211> 544
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> c-myc
<310> J00120

15 <400> 15
gacccccgag ctgtgctgct cgcgggccgcc accgcccgggc cccggccgctc cctgggtccc 60
ctcctgcctc gagaagggca gggctttctca gaggcttggc gggaaaaaga acggagggag 120
ggatcgcgct gagtataaaa gccggttttc ggggctttat ctaactcgct gtagtaattc 180
cagcgagagg cagagggagc gagcgggcgg ccggttaggg tggagagacc gggcgagcag 240
agctgcgctg cgggcgtcct gggaagggag atccggagcg aatagggggc ttccgctctg 300
20 gcccagccct cccgctgac cccagccag cgggtccgaa cccttgccgc atccacgaaa 360
ctttgcccac agcagcgggc gggcactttg cactggaact tacaacaccc gagcaaggac 420
gcgactctcc cgacgcgggg aggctattct gccattttg ggacacttcc ccgccgctgc 480
caggacccgc ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540
gtag 544

25 <210> 16
<211> 618
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A1
<310> NM004428

35 <400> 16
atggagttcc tctgggcccc tctcttgggt ctgtgctgca gtctggccgc tgetgatcgc 60
cacaccgtct tctggaacag ttcaaattccc aagtcccgga atgaggacta caccatacat 120
gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgtccgcact atgaagatca ctctgtggca 180
40 gacgctgccca tggagcagta catactgtac ctgggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240
cagccccagt ccaaggacca agtccgctgg cagtgcaccc ggcccagtcg caagcatggc 300
ccggagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacctt tcaccctggg caaggagttc 360
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacccatcc accagcatga agaccgctgc 420
ttgaggttga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtcctcaggc ccattgtcaat 480
45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagaggtgc gggttctaca tagcatcggt 540
cacagtgtctg cccacgcct cttcccactt gcctggactg tgctgctcct tccatttctg 600
ctgctgcaaa ccccgtag 618

50 <210> 17
<211> 642
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <400> 17
atggcgcccg cgcagcgcgc gctgctcccg ctgctgctcc tgctgttacc gctgccgccc 60
cgcccttcg cgcgcgcga ggacgccgc cgcgccaaact cggaccgcta cgccgtctac 120
tggaaaccga gcaaccccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180
gtggaggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgcactatgg ggcgcgctg 240
60 ccgccggccg agcgcagga gcactacgtg ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300
tcttgcgacc accgccagcg cggcttcaag cgctgggagt gcaaccggcc cgcggcgccc 360
ggggggccgc tcaagttctc ggagaagttc cagctcttca cgccttctc cctgggcttc 420

5 gagttccggc cgggccacga gtattactac atctctgcc a cgcctcccaa tgctgtggac 480
 cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540
 cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggcggctg ccgcctcttc 600
 ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctgggttcct ag 642

<210> 18
 <211> 717
 <212> DNA
 10 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001787

15 <400> 18
 atggcggcgg ctccgctgct gctgctgctg ctgctcgtgc ccgtgccgct gctgccgctg 60
 ctggccccaag ggcccggagg ggcgctggga aaccggcatg cgggtgactg gaacagctcc 120
 aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcaggtga acgtgaacga ctatctggat 180
 20 atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtgggccccg gggcgggacc ggggccccga 240
 ggcggggcag agcagtacgt gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacttgcaac 300
 gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtg c aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360
 aagttctcgg agaagttcca gcgctacagc gccttctctc tgggctacga gttccacgcc 420
 ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480
 25 atgaaggtgt tcgtctgctg cgcctccaca tcgcactccg gggagaagcc ggtccccact 540
 ctcccccaag tcaccatggg ccccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgaggga 600
 gagaaccctc aggtgcccga gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660
 cactgcccc tggccgtggg catgccttc ttctcatga cgttcttggc ctccatag 717

30 <210> 19
 <211> 606
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001784

40 <400> 19
 atgcggctgc tgeccctgct gcggaactgt ctctgggccc cgttctctcg ctccccctctg 60
 cgcgggggct ccagcctccg ccacgtagtc tactggaact ccagtaaccc cagggtgctt 120
 cgaggagacg ccgtggtgga gctgggcctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180
 tacgaaggcc cagggccccc tgagggcccc gagacgtttg ctttgtacat ggtggactgg 240
 45 ccaggctatg agtcctgcca ggcagagggc ccccgggcct acaagcgctg ggtgtgctcc 300
 ctgccctttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gcttcacacc cttctccctc 360
 ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cggtgcccac tccagagagt 420
 tctggccagt gcttgaggct ccagggtgtc gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480
 gccatcctg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540
 50 cccagccccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga ttctctgtct tctgcgaatt 600
 ctgtga 606

55 <210> 20
 <211> 687
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> ephrin-A5
 <310> NM001962

<400> 20
atgttgacag tggagatgtt gacgctgggt tttctgggtc tctggatgtg tgtgttcagc 60
caggaccccg gctccaaggg cgctcgccgac cgctacgctg tctactggaa cagcagcaac 120
cccagattcc agaggggtga ctaccatatt gatgtctgtg tcaatgacta cctggatgtt 180
5 tttctgcctc actatgagga ctccgtccca gaagataaga ctgagcgcta tgtcctctac 240
atgggtgaact ttgatggcta cagtgcctgc gaccacactt ccaaaggggt caagagatgg 300
gaatgtaacc ggcctcactc tccaaatgga ccgctgaagt tctctgaaa attccagctc 360
ttcactccct tttctctagg atttgaattc aggccaggcc gagaatattt ctacatctcc 420
tctgcaatcc cagataatgg aagaaggtcc tgtctaaagc tcaaagtctt tgtgagacca 480
10 acaaatagct gtatgaaaac tatagggtgt catgatcgtg tttctgatgt taacgacaaa 540
gtagaaaatt cattagaacc agcagatgac accgtacatg agtcagccga gccatcccg 600
ggcgagaacg cggcacaaac accaaggata ccgagccgc ttttggaat cctactgttc 660
ctcctggcga tgcttttgac attatag 687

<210> 21
<211> 2955
<212> DNA
<213> Homo sapiens

20 <400> 21
atggccctgg attatctact actgctcctc ctggcatccg cagtggctgc gatggaagaa 60
acgttaatgg acaccagaac ggctactgca gagctgggct ggacggcaca tcctgcgctc 120
gggtgggaag aagtcagtgg ctacgatgaa aaactgaaca ccacccgac ctaccaggtg 180
25 tgcaatgtct tcgagcccaa ccagaacaat tggctgctca ccacctcat caaccggcgg 240
ggggcccatc gcatctacac agagatgcgc ttactgtgta gagactgcag cagcctccct 300
aatgtcccag gatcctgcaa ggagacctc aacttgtatt actatgagac tgactctgtc 360
attgccacca agaagtcagc cttctgggtc gagggccctt acctcaaagt agacaccatt 420
gctgcagatg agagcttctc ccaggtggac tttgggggaa ggctgatgaa ggtaaacaca 480
30 gaagtcagga gctttgggccc tcttactcgg aatgggtttt acctcgcttt tcaggattat 540
ggagcctgta tgtctcttct ttctgtccgt gtcttcttca aaaagtgtcc cagcattgtg 600
caaaattttg cagtgtttcc agagactatg acaggggcag agagcacatc tctgggtgatt 660
gctcgggggc catgcatccc caacgcagag gaagtggacg tgcccatcaa actctactgc 720
aacggggatg ggggaatggat ggtgcctatt gggcgatgca cctgcaagcc tggctatgag 780
35 cctgagaaca gcgtggcatg caaggttgc cctgcaggga cattcaaggc cagccaggaa 840
gctgaaggct gctcccactg cccctccaac agccgctccc ctgcagaggc gtctcccatc 900
tgcactgtc ggaccggtta ttaccgagcg gactttgacc ctccagaagt ggcattgcact 960
agcgtcccat caggtccccc caatgttatc tccatcgtca atgagacgtc catcattctg 1020
gagtggcacc ctccaaggga gacaggtggg cgggatgatg tgacctaaa catcatctgc 1080
40 aaaaagtggc gggcagaccg ccggagctgc tccgctgtg acgacaatgt ggagtttgtg 1140
cccaggcagc tgggcctgac ggagtgccgc gtctccatca gcagcctgtg ggccacacc 1200
ccctacacct ttgacatcca ggccatcaat ggagtctcca gcaagagtcc cttcccccca 1260
cagcagctct ctgtcaacat caccacaacac caagccgcc cctccacgt tcccatcatg 1320
caccaagtca gtgccactat gaggagcatc acctgtcat ggccacagcc ggagcagcc 1380
45 aatggcatca tcttgacta tgagatccgg tactatgaga aggaacacaa tgagttcaac 1440
tcctccatgg ccaggagtca gaccaacaca gcaaggattg atgggctgcg gcctggcatg 1500
gtatatgtgg tacaggtgcg tgcccgact gttgctggct acggcaagtt cagtggcaag 1560
atgtgcttcc agactctgac tgacgatgat tacaagtcag agctgaggga gcagctgcc 1620
ctgattgtctg gctcggcagc ggccggggtc gtgtctgtt tgtccttggg ggccatctct 1680
50 atcgtctgtg gcaggaaacg ggcttatagc aaagaggctg tgtacagcga taagctccag 1740
cattacagca caggccgagg ctccccagg atgaagatct acattgacct cttcacttat 1800
gaggatccca acgaagctgt ccgggagttt gccaaaggga ttgatgtatc ttttgtgaaa 1860
attgaagagg tcatcggagc agggaggttt ggagaagtgt acaaggggag tttgaaactg 1920
ccaggcaaga gggaaatcta cgtggccatc aagaccctga aggcagggtg ctcggaag 1980
55 cagcgtcggg actttctgag tgaggcgagc atcatgggac agttcgacca tcctaaccat 2040
attcgcctgg aggggtgtgt caccaagagt cggcctgtca tgatcatcac agagttcatg 2100
gagaatgggt cattggattc tttcctcagg caaaatgacg ggcagttcac cgtgatccag 2160
cttgtgggta tgtcagggg catcgctgct ggcataaggt acctggctga gatgaattat 2220
gtgcatcggg acctggctgc taggaacatt ctggtcaaca gtaacctggt gtgcaaggtg 2280
60 tccgactttg gcctctccc ctacctccag gatgacacct cagatcccac ctacaccagc 2340
tccttgggag ggaagatccc tgtgagatgg acagctccag aggccatcgc ctaccgcaag 2400
ttcacttcag ccagcgacgt ttggagctat gggatcgtca tgtgggaagt catgtcattt 2460

5 ggagagagac cctattggga tatgtccaac caagatgtca tcaatgccat cgagcaggac 2520
taccggctgc cccaccccat ggactgtcca gctgctctac accagctcat gctggactgt 2580
tggcagaagg accggaacag ccggccccgg tttgcgga ttgtcaacac cctagataag 2640
atgatccgga acccggaag tctcaagact gtggcaacca tcaccgccgt gccttcccag 2700
5 cccctgctcg accgctccat cccagacttc acggccttta ccaccgtgga tgactggctc 2760
agcgccatca aaatggcca gtacaggac agcttctctca ctgctggctt cacctccctc 2820
cagctgggtca cccagatgac atcagaagac ctctgagaa taggcatcac cttggcaggc 2880
catcagaaga agatcctgaa cagcattcat tctatgaggg tccagataag tcagtcca 2940
acggcaatgg catga 2955
10

<210> 22
<211> 3168
<212> DNA
15 <213> Homo sapiens

<400> 22
atggctctgc ggaggctggg ggccgcgctg ctgctgctgc cgctgctgc cgccgtggaa 60
gaaacgctaa tggactccac tacagcgact gctgagctgg gctggatggg gcatcctcca 120
20 tcagggtggg aagaggtgag tggctacgat gagaacatga acacgatccg cactgaccag 180
gtgtgcaacg tgtttgagtc aagccagaac aactggctac ggaccaagtt tatccggcgc 240
cgtggcgccc accgcatcca cgtggagatg aagttttcgg tgcgtgactg cagcagcatc 300
cccagcgtgc ctggctcctg caaggagacc ttcaacctct attactatga ggctgacttt 360
gactcggcca ccaagacctt ccccaactgg atggagaatc catgggtgaa ggtggatacc 420
25 attgcagccg acgagagctt ctcccagggtg gacctgggtg gccgcgtcat gaaaatcaac 480
accgaggtgc ggagcttcgg acctgtgtcc cgcagcggct tctacctggc cttccaggac 540
tatggcggct gcatgtccct catcgccgtg cgtgtcttct accgcaagtg ccccgcatc 600
atccagaatg gcgccatctt ccaggaaaacc ctgtcggggg ctgagagcac atcgctgggtg 660
gctgcccggg gcagctgcat cgccaatgcg gaagaggtgg atgtacccat caagctctac 720
30 tgtaacgggg acggcgagtg gctggtgccc atcggcgct gcattgtgcaa agcaggcttc 780
gaggccgttg agaatggcac cgtctgccga ggttgctccat ctgggacttt caaggccaac 840
caaggggatg aggcctgtac ccactgtccc atcaacagcc ggaccacttc tgaaggggccc 900
accaactgtg tctgccgcaa tggctactac agagcagacc tggacccctt ggacatgcc 960
tgcacaacca tccccctcgc gcccaggct gtgatttcca gtgtcaatga gacctccctc 1020
35 atgtctggagt ggacccctcc ccgcgactcc ggaggccgag aggacctcgt ctacaacatc 1080
atctgcaaga gctgtggctc gggccggggg gctgcaccc gctgcgggga caatgtacag 1140
tacgcaccac gccagctagg cctgaccgag ccacgcattt acatcagtga cctgctggcc 1200
cacaccagt acaccttcga gatccaggct gtgaacggcg ttactgacca gagcccttc 1260
tcgcctcagt tcgcctctgt gaacatcacc acaaccagg cagctccatc ggagtgctc 1320
40 atcatgcac aggtgagccg caccgtggac agcattacc tgcgtgggtc ccagccagac 1380
cagcccaatg gcgtgatcct ggactatgag ctgcagttat atgagaagga gctcagttag 1440
tacaacgcca cagccataaa aagccccacc aacacgggtc ccgtgcaggg cctcaaagcc 1500
ggcgccatct atgtcttcca ggtgcgggca cgcaccgtg caggctacgg gcgtacagc 1560
45 ggcaagatgt acttcagac catgacagaa gccgagtacc agacaagcat ccaggagaag 1620
ttgccactca tcatcggtc ctcggccgct ggctgggtct tctcattgc tgtggttgc 1680
atcgccatcg tgtgtaacag acgggggttt gagcgtgctg actcggagta caggacaag 1740
ctgcaacact acaccagtgg ccacatgacc ccaggcatga agatctacat cgtcctttc 1800
acctacagg accccaacga ggcagtgcgg gactttgcca aggaaattga catctcctgt 1860
gtcaaaattg agcagggtgat cggagcaggg gactttggcg aggtctgcag tggccacctg 1920
50 aagctgccag gcaagagaga gatctttgtg gccatcaaga cgtcaagtc gggctacacg 1980
gagaagcagc gccgggactt cctgagcgaa gctccatca tgggacagtt cgaccatccc 2040
aacgtcatcc acctggaggg tgcgtgacc aagagcacac ctgtgatgat catcaccgag 2100
ttcatggaga atggctccct ggactccttc ctccggcaaa acgatgggca gttcacagtc 2160
atccagctgg tggcatgct tcggggcatc gcagctggca tgaagtacct ggcagacatg 2220
55 aactatgttc accgtgacct ggctgcccgc aacatcctcg tcaacagcaa cctggtctgc 2280
aaggtgtcgg actttgggct ctacagcttt ctagaggacg atacctcaga cccacctac 2340
accagtgcgc tgggcggaat gatccccatc cgtgggacag ccccggaagc catccagtac 2400
cggaagttca cctcgccag tgatgtgtgg agctacggca ttgtcatgtg ggaggtgatg 2460
tcctatggg agcgcccta ctgggacatg accaaccagg atgtaataca tgcacttgag 2520
60 caggactatc ggcgtgccacc gccatggac tgcccagcg ccctgcacca actcatgctg 2580
gactgttggc agaaggaccg caaccaccgg cccaagttcg gccaaattgt caacacgcta 2640
gacaagatga tccgcaatcc caacagcctc aaagccatgg cgccctctc ctctggcatc 2700

	aacctgccgc	tgctggaccg	cacgatcccc	gactacacca	gctttaacac	ggtggacgag	2760
	tggttgagg	ccatcaagat	ggggcagtac	aaggagagct	tcgccaatgc	cggcttcacc	2820
	tcctttgacg	tcgtgtctca	gatgatgatg	gaggacattc	tcggggttg	ggtcactttg	2880
	gctggccacc	agaaaaaat	cctgaacagt	atccaggtga	tgcgggcgca	gatgaaccag	2940
5	attcagtctg	tggagggcc	gccactcgcc	aggaggccac	gggccacggg	aagaaccaag	3000
	cggtgccagc	cacgagacgt	caccaagaaa	acatgcaact	caaacgacgg	aaaaaaaaag	3060
	ggaatgggaa	aaaagaaaac	agatcctggg	agggggcggg	aaatacaagg	aatatTTTTT	3120
	aaagaggatt	ctcataagga	aagcaatgac	tgttcttgcg	ggggataa		3168
10	<210> 23						
	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<400> 23						
	atggccagag	cccgcccgcc	gccgcccgcg	tcgcccgcgc	cggggcttct	gccgctgctc	60
	cctccgctgc	tgctgctgcc	gctgctgctg	ctgcccgcgc	gctgccgggc	gctggaagag	120
	accctcatgg	acacaaaatg	ggtaacatct	gagttggcgt	ggacatctca	tccagaaagt	180
20	gggtgggaag	aggtgagtg	ctacgatgag	gccatgaatc	ccatccgcac	ataccaggtg	240
	tgtaatgtgc	gcgagtcgag	ccagaacaac	tggtctcgca	cggggttcat	ctggcgccgg	300
	gatgtgcagc	gggtctacgt	ggagctcaag	ttcactgtgc	gtgactgcaa	cagcatcccc	360
	aacatccccg	gctcctgcaa	ggagaccttc	aacctcttct	actacgaggc	tgacagcgat	420
	gtggcctcag	cctcctcccc	cttctggatg	gagaacctct	acgtgaaagt	ggacaccatt	480
25	gcacccgatg	agagcttctc	gcggctggat	gccggccgtg	tcaacaccaa	ggtgcgcagc	540
	tttggggccac	tttccaaggc	tggtctctac	ctggccttcc	aggaccaggg	cgctgcatg	600
	tcgctcatct	ccgtgcgcgc	cttctacaag	aagtgtgcat	ccaccaccgc	aggcttcgca	660
	ctcttccccg	agacctcac	tggggcgagg	cccacctcgc	tggtcattgc	tcctggcacc	720
	tgcatcccta	acgccgtgga	ggtgtcggtg	ccactcaagc	tctactgcaa	cggcgatggg	780
30	gagtggtgag	tgctgtggg	tgctgcacc	tgtgccaccg	gccatgagcc	agctgccaa	840
	gagtgccagt	gccgcccctg	tccccctggg	agctacaagg	cgaagcaggg	agaggggccc	900
	tgcttcccat	gtccccccaa	cagccgtacc	acctccccag	ccgccagcat	ctgcacctgc	960
	cacataact	tctaccgtgc	agactcggac	tctgcggaca	gtgcctgtac	caccgtgcca	1020
	tctccacccc	gaggtgtgat	ctccaatgtg	aatgaaacct	cactgatcct	cgagtggagt	1080
35	gagccccggg	acctgggtgt	ccgggatgac	ctcctgtaca	atgtcatctg	caagaagtgc	1140
	catggggctg	gaggggctc	agcctgctca	cgctgtgatg	acaacgtgga	gtttgtgcct	1200
	cggcagctgg	gcctgtcgga	gccccgggtc	cacaccagcc	atctgctggc	ccacacgcgc	1260
	tacacctttg	aggtgcaggc	ggtcaacggt	gtctcgggca	agagccctct	gccgcctcgt	1320
	tatgcggccg	tgaaatcac	cacaaacca	gctgcccgtg	ctgaagtgcc	cacactacgc	1380
40	ctgcacagca	gctcaggcag	cagcctcacc	ctatcctggg	cacccccaga	gcggcccaac	1440
	ggagtcatcc	tggactacga	gatgaagtac	tttgagaaga	gcgagggcat	cgctccaca	1500
	gtgaccagcc	agatgaactc	cgtgcagctg	gacgggcttc	ggcctgacgc	ccgctatgtg	1560
	gtccaggtcc	gtgcccgac	agtagctggc	tatgggcagt	acagccgccc	tgccgagttt	1620
	gagaccacaa	gtgagagagg	ctctggggcc	cagcagctcc	aggagcagct	tccccctcatc	1680
45	gtgggctccg	ctacagctgg	gcttgtcttc	gtggtggctg	tcgtgggtcat	cgctatcgtc	1740
	tgctcaggga	agcagcgaca	cggctctgat	tcggagtaca	cggagaagct	gcagcagtac	1800
	attgtcctcg	gaatgaagg	ttatattgac	ccttttacct	acgaggaccc	taatgaggct	1860
	gttcgggagt	ttgccaagga	gacgcagctg	tcctgcgtca	agatcgagga	ggtgatcgga	1920
	gctggggagt	ttggggaagt	gtgccgtggt	cgactgaaac	agcctggccg	ccgagaggtg	1980
50	tttgtggcca	tcaagacgct	gaaggtgggc	tacaccgaga	ggcagcgccg	ggacttcccta	2040
	agcgaggcct	ccatcatggg	tcagtttgat	caccccaata	taatccggct	cgagggcggtg	2100
	gtcaccacaaa	gtcggccagt	tatgatcctc	actgagttca	tggaaaactg	cgccctggac	2160
	tccttctctc	ggctcaacga	tgggcagttc	acggctcatc	agctgggtggg	catgttgccg	2220
	ggcattgctg	ccggcatgaa	gtacctgtcc	gagatgaact	atgtgcaccg	cgacctggct	2280
55	gctcgcaaca	tccttgtcaa	cagcaacctg	gtctgcaaag	tctcagactt	tggcctctcc	2340
	cgcttctctg	aggatgaccc	ctccgatcct	acctacacca	gttccctggg	cggggaagatc	2400
	cccattccgt	ggactgcccc	agaggccata	gcctatcgga	agttcacttc	tgctagtgat	2460
	gtctggagct	acggaattgt	catgtgggag	gtcatgagct	atggagagcg	accctactgg	2520
	gacatgagca	accaggatgt	gtggagcagg	attaccggct	gccaccaccc	ggaccggaac	2580
60	atggactgtc	ccacagcact	gcaccagctc	atgctggact	gctgggtgcg	ggaccggaac	2640
	ctcaggccca	aattctccca	gattgtcaat	acctgggaca	agctcatccg	caatgtgcc	2700
	agcctcaagg	tcattgccag	cgctcagttc	ggcatgtcac	agccctcctc	ggaccgcacg	2760

gtcccagatt acacaacctt cagcacagtt ggtgattggc tggatgccat caagatgggg 2820
cgggtacaagg agagcttcgt cagtgcgggg tttgcatctt ttgacctggg ggcccagatg 2880
acgggcagaag acctgctccg tattgggggtc accctggccg gccaccagaa gaagatcctg 2940
agcagtatcc aggacatgcg gctgcagatg aaccagacgc tgcctgtgca ggtctga 2997

5

<210> 24
<211> 2964
<212> DNA
10 <213> Homo sapiens

<400> 24
atggagctcc ggggtgctgct ctgctgggct tegtgggccc cagctttgga agagacctg 60
ctgaacacaa aattggaac tgctgatctg aagtgggtga cattccctca ggtggacggg 120
15 cagtgggagg aactgagcgg cctggatgag gaacagcaca gcgtgcgcac ctacgaagtg 180
tgtgaagtgc agcgtgcccc gggccaggcc cactggcttc gcacagggtg ggtcccacgg 240
cggggcgccg tccacgtgta cgccacgctg cgcttcacca tgctcgagtg cctgtccctg 300
cctcgggctg ggcgctcctg caaggagacc ttaccgctct tctactatga gagcgatgcg 360
gacacggcca cgccctcac gccagcctgg atggagaacc cctacatcaa ggtggacacg 420
20 gtggcccgcg agcatctcac ccggaagcgc cctggggccc aggccaccgg gaaggtgaat 480
gtcaagacgc tgcgtctggg accgctcagc aaggctggct tctacctggc cttccaggac 540
cagggtgctt gcatggccct gctatccctg cactcttctt acaaaaagtg cgcccagctg 600
actgtgaacc tgactcgatt cccggagact gtgcctcggg agctgggtgt gcccggtgcc 660
ggtagctgcg tgggtggatgc cgtccccgcc cctggcccca gcccagcct ctactgccgt 720
25 gaggatggcc agtggggccg acagccggtc acgggctgca gctgtgctcc ggggttcgag 780
gcagctgagg ggaacaccaa gtgccgagcc tgtgccagg gcaccttcaa gcccctgtca 840
ggagaagggt cctgccagcc atgccagcc aatagccact ctaacaccat tggatctgcc 900
gtctgccagt gccgcgtcgg ggacttccgg gcacgcacag acccccgggg tgcacctgc 960
accacccctc cttcggtctc gccgagcgtg gtttcccgcc tgaacggctc ctccctgcac 1020
30 ctggaatgga gtgccccctt ggagtctggt ggccgagagg acctcaccta cgccctccgc 1080
tgccgggagt gccgaccggg aggtcctctg gcgcccctgc ggggagacct gacttttgac 1140
ccccggcccc gggacctggt ggagccctgg gtgggtggctt gagggctacg tccggacttc 1200
acctatacct ttgaggtcac tgcattgaac ggggtatcct ccttagccac ggggcccgtc 1260
ccatttgagc ctgtcaatgt caccactgac cgagaggtag ctctgcagt gtctgacatc 1320
35 cgggtgacgc ggtcctcacc cagcagcttg agcctggcct gggctgttcc ccgggcaccc 1380
agtggggcgt ggctggacta cgagggtcaa taccatgaga agggcgccga ggtcccagc 1440
agcgtgcggt tcctgaagac gtcagaaaaa cgggcagagc tgcgggggct gaagcgggga 1500
gccagctacc tgggtgcagg acgggcgcgc tctgaggccg gctacggggc cttcgccag 1560
gaacatcaca ggcagacca actggatgag agcaggggct ggccgggagc gctggccctg 1620
40 attgcgggca cggcagtcgt ggggtgtggt ctggtcctgg tggatcattg ggtcgcagtt 1680
ctctgcctca ggaagcagag caatgggaga gaagcagaat attcggacaa acacggacag 1740
tatctcatcg gacatggtac taagggtctac atcgaccctt tcaactatga agacccta 1800
gaggctgtga ggaatttgc aaaagagatc gatgtctcct acgtcaagat tgaagaggtg 1860
attggtgcag gtgagtttgg cgaggtgtgc cggggggcgg tcaaggcccc aggggaagaag 1920
45 gagagctgtg tggcaatcaa gaccctgaag ggtggctaca cggagcggca gcggcgtag 1980
tttctgagcg aggcctccat catggggccag ttcgagcacc ccaatatcat ccgcctggag 2040
ggcgtggtca ccaacagcat gcccgctcatg attctcacag agttcatgga gaacggcgcc 2100
ctggactcct tcctggcgct aaacgacgga cagttcacag tcatccagct cgtgggcatg 2160
ctgccccgca tcgcctcggg catgcggtac cttgcccaga tgagctacgt ccaccgagac 2220
50 ctggctgctc gcaacatcct agtcaacagc aacctcgtct gcaaagtgtc tgactttggc 2280
ctttcccgat tcctggagga gaactcttcc gatcccacct acacgagctc cctgggagga 2340
aagattccca tccgatggac tgccccggag gccattgcct tccggaagtt cacttccgcc 2400
agtgtatgct ggagttacgg gattgtgatg tgggaggtga tgtcatttgg ggagaggccc 2460
tactgggaca tgagcaatca ggacgtgac aatggccattg aacaggacta ccggctgcc 2520
55 ccgccccag actgtccac ctccctccac cagctcatgc tggactgttg gcagaaagac 2580
cggaatgccc ggccccgctt cccccagggtg gtcagcgcgc tggacaagat gatccggaac 2640
cccgccagcc tcaaaatcgt ggccccggag aatggcgggg cctcacaccc tctcctggac 2700
cagcggcagc ctcaactact agcttttggc tctgtgggag agtggcttcg ggccatcaa 2760
atgggaagat acgaagcccg ttcgcgaccc cgtgggcttg gctccttoga gctggtcagc 2820
60 cagatctctg ctgaggacct gctccgaatc ggagtcactc tggcgggaca ccagaagaaa 2880
atcttggcca gtgtccagca catgaagtcc caggccaagc cgggaacccc ggggtgggaca 2940
ggaggaccgg ccccgcagta ctga 2964

5 <210> 25
 <211> 1041
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 10 <302> ephrin-B1
 <310> NM004429

 <400> 25
 atggctcggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggt cgtgtgggcg 60
 ctgtgccggc tgcgccaccc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120
 15 aaccccaagt tcctgagtgga gaaggccttg gtgatctatc cgaaaatttg agacaagctg 180
 gacatcatct gccccgagc agaagcaggg cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240
 gtgcggcctg agcaggcagc tgcctgtagc acagttctcg accccaacgt gttggtcacc 300
 tgcaataggg cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagtt cagccccaac 360
 tacatggggc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420
 20 agcctggagg ggctggaaaa ccgggagggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480
 atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540
 cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac agggcccctg tagtcggggc 600
 tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggccca 660
 25 ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720
 ttgcggctg tcggtgccgg ttgcgtcatc ttctgtctca tcatcatctt cctgacggtc 780
 ctactactga agctacgcaa gcggcacccg aagcacacac agcagcgggc ggctgccctc 840
 tcgctcagta ccctggccag tcccaagggg ggcatgggca cagcgggcac cgagcccagc 900
 gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaagggtg 960
 30 agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgccccca gagcccgggc 1020
 aacatctact acaagggtctg a 1041

 <210> 26
 35 <211> 1002
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 40 <400> 26
 atggctgtga gaagggactc cgtgtggaag tactgctggg gtgttttgat ggttttatgc 60
 agaactgcga ttccaaatc gatagtttta gagcctatct attggaattc ctgcgaactcc 120
 aaatttctac ctggacaagg actggtacta taccacaga taggagacaa attggatatt 180
 45 atttgcccc aagtggactc taaaactgtt ggccagtatg aatattataa agtttatatg 240
 gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300
 tgtgccaaac cagaccaaga tatcaaattc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360
 ctctggggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaattggg 420
 tctttggagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480
 50 ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagttct gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540
 agacgtccag aactagaagc tggtagaaat ggaagaagtt cgacaacaag tccctttgta 600
 aaaccaaatac caggttctag cacagacggc aacagcggcg gacattcggg gaacaacatc 660
 ctgggttccg aagtggcctt atttgcaggg attgcttcag gatgcacatc cttcatcgtc 720
 atcatcatca cgctgggtgt cctcttgctg aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780
 55 ccgcagcaca cgaccacgct gtcgctcagc acactggcca caccgaagcg cagcggcaac 840
 aacaacggct cagagcccag tgacattatc atcccgctaa ggactgcgga cagcgtcttc 900
 tgcctcact acgagaaggc cagcggcgac tacgggcacc cgggtgtacat cgtccaggag 960
 atgcccccg cagagcccgga gaacatttac tacaagggtct ga 1002

 60 <210> 27
 <211> 1023
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

5 atggggcccc cccattctgg gccggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
 gttttggggc tgggtgtctgg gctcagcctg gaggctgtct actggaactc ggcgataaag 120
 aggttccagg cagaggggtgg ttatgtgctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
 ctctgcccc ggccccggcc tcctggccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
 ctgtacctgg taggggggtgc tcagggcccg cgctgtgagg caccctctgc cccaaacctc 300
 ctctctcactt gtgatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
 10 agccctaatac tctggggcca cgagttccgc tcgcaccacg attactacat cattggcaca 420
 tcggatggga cccgggaggg cctggagagc ctgcagggag gtgtgtgcct aaccagaggc 480
 atgaagggtgc ttctccgagt gggacaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540
 gtgtctgaaa tgcccatgga aagagaccga ggggcagccc acagcctgga gcctgggaag 600
 gagaacctgc caggtgacct caccagcaat gcaacctccc ggggtgctga agggccctcg 660
 15 cccctcccca gcatgcctgc agtggctggg gcagcagggg ggctggcgct gctcttctgt 720
 ggcgtggcag gggctggggg tgccatgtgt tggcgagagc ggccggccaa gccttcggag 780
 agtcgccacc ctggtcctgg ctcttcggg aggggagggg ctctgggcct ggggggtgga 840
 ggtgggatgg gacctcgga ggctgagcct ggggagctag ggatagctct gcgggggtggc 900
 ggggctgcag atccccctt ctgccccac tatgagaagg tgagtgggtga ctatgggcat 960
 20 cctgtgtata tcgtgcagga tgggcccccc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020
 tga 1023

<210> 28

25 <211> 3399

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

30 <302> telomerase reverse transcriptase

<310> AF015950

<400> 28

35 atgcgcgcgc ctccccgctg ccgagccgtg cgctccctgc tgcgcagcca ctaccgcgag 60
 gtgctgccgc tggccaagtt cgtgcggcgc ctggggcccc agggctggcg gctggtgcag 120
 cgcggggacc cggcggtttt ccgcgcgctg gtggcccagt gcctggtgtg cgtgccttgg 180
 gacgcacggc cccccccgc cccccctcc ttccgccagg tgcctgcct gaaggagctg 240
 gtggcccag tgtgcagag gctgtgcag cgcgcgcgga agaactgtct ggcttcggc 300
 40 ttgcgcctgc tggacggggc ccgcgggggc cccccgagg cctcaccac cagctgcgc 360
 agctacctgc ccaacacggg gaccgacgca ctgcggggga gcggggcggt ggggctgtg 420
 ctgcgcgcgc tgggcgacga cgtgctggtt cacctgctgg cagctgcgc gctcttctgt 480
 ctggtggctc ccagctgcgc ctaccagggt tgcgggcgc cgctgtacca gctcggcgct 540
 gccactcagg cccggccccc gccacacgct agtggacccc gaaggcgtct gggatgcgaa 600
 cgggcctgga accatagcgt cagggaggcc ggggtcccc tgggcctgcc agccccgggt 660
 45 gcgaggaggc gcgggggcag tgccagccga agtctgccgt tgcccaagag gccaggcgt 720
 ggcgctgccc ctgagccgga gcggacgccc gttgggcagg ggtcctgggc ccaccgggc 780
 aggacgcgtg gaccgagtga ccgtggtttc tgtgtggtgt cacttgccag acccgccgaa 840
 gaagccacct ctttgagggt tgcgctctct ggcaacgcgc actcccaccc atcctggggc 900
 cgcagcacc acgcggggcc cccatccaca tcgcggccac cagctccctg ggacacgcct 960
 50 tgtcccccg tgtacgccga gaccaagcac ttctctact cctcaggcga caaggagcag 1020
 ctggggccct ccttctact cagctctctg agggccagcc tgactggcgc tcggaggctc 1080
 gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgccag ggactcccc caggttgccc 1140
 cgctgcccc agcgtactg gcaaagtgcg cccctgtttc tggagctgct tgggaaccac 1200
 gcgcagtgcc cctacggggt gctcctcaag accactgcc cgctgcgagc tgcggtcacc 1260
 55 ccagcagccg gtgtctgtgc ccgggagaag cccagggtct ctgtggcggc ccccgaggag 1320
 gaggacacag acccccgctc cctggtgcag ctgctccgc agcacagcag cccctggcag 1380
 gtgtacggct tcgtgcgggc ctgcctgcgc cggctggtgc cccaggcct ctggggctcc 1440
 aggcacaacg aacgcgcgtt cctcaggaac accaagaagt tcatctccct ggggaagcat 1500
 60 gccaaagtct cgctgcagga gctgacgtgg aagatgagcg tgcgggactg cgcttggtct 1560
 cgcaggagcc caggggttgg ctgtgttccg gccgcagagc accgtctgcg tgaggagatc 1620
 ctggccaagt tcctgcactg gctgatgagt gtgtacgtcg tcgagctgct caggtctttc 1680
 ttttatgtca cggagaccac gtttcaaaag aacaggctct ttttctaccg gaagagtgtc 1740

5 tggagcaagt tgcaaagcat tggaaatcaga cagcacttga agaggggtgca gctgcgaggag 1800
ctgtcggaaag cagagggtcag gcagcatcgg gaagccaggc ccgccctgct gacgtccaga 1860
ctccgcttca tccccaaagg tgacgggctg cgggcgattg tgaacatgga ctacgtcgtg 1920
ggagccagaa cgttccgcag agaaaagagg gccgagcgtc tcacctcgag ggtgaaggca 1980
ctgttcagcg tgctcaacta cgagcggggc cgggcgcccc gcctcctggg cgctctctgtg 2040
ctgggcctgg acgatatcca cagggcctgg cgcaccttcg tgctgcgtgt cggggcccag 2100
gacccgcccgc ctgagctgta ctttgtcaag gtggatgtga cgggcgcgta cgacaccatc 2160
ccccaggaca ggctcacgga ggatcatcgcc agcatcatca aaccccagaa cacgtactgc 2220
gtgcgtcggg atgccgtggg ccagaaggcc gcccatgggc acgtccgcaa ggccttcaag 2280
10 agccacgtct ctaccttgac agacctccag ccgtacatgc gacagtctgt ggctcacctg 2340
caggagacca gcccgtctgag ggatgcccgc gtcacatgag agagctcctc cctgaatgag 2400
gccagcagtg gcctcttcga cgtcttccta cgcttcatgt gccaccacgc cgtgcgcac 2460
aggggcaagt cctacgtcca gtgccagggg atcccgcagg gctccatcct ctccacgtg 2520
ctctgcagcc tgtgctacgg cgacatggag aacaagctgt ttgcggggat tcggcgggac 2580
15 gggctgctcc tgcgtttggg ggatgatttc ttgttggtga cacctcacct caccacgcg 2640
aaaaccttcc tcaggacctt ggtccgaggt gtccctgagt atggctcgt ggtgaacttg 2700
cggaagacag tgggtaactt ccctgtagaa gacgagggcc tgggtggcac ggcttttgtt 2760
cagatgccgg ccacggccct attcccctgg tgcggcctgc tgctggatac ccggacctg 2820
gaggtgcaga gcgactactc cagctatgcc cggacctcca tcagagccag tctcaccttc 2880
20 aaccgcggt tcaaggctgg gaggaacatg cgtcgcaaac tctttggggg cttgcggctg 2940
aagtgtcaca gcctgtttct ggatttgcag gtgaacagcc tccagacggg gtgcaccaac 3000
atctacaaga tccctctgct gcaggcgtac aggtttcacg catgtgtgct gcagctccca 3060
tttcatcagc aagtttggaa gaaccccaca ttttctctgc gcgtcatctc tgacacggcc 3120
tccctctgct actccatcct gaaagccaag aacgcaggga tgtcgtgagg ggccaagggc 3180
25 gccgcggggc ctctgccctc cgaggccgtg cagtggctgt gccaccaagc attcctgctc 3240
aagctgactc gacaccgtgt cacctacgtg ccactcctgg ggtcactcag gacagcccag 3300
acgcagctga gtcggaagct cccggggacg acgtgactg ccctggaggc cgcagccaac 3360
ccggcactgc cctcagactt caagaccatc ctggactga 3399

30 <210> 29
<211> 567
<212> DNA
<213> Homo sapiens

35 <300>
<302> K-ras
<310> M54968

40 <400> 29
atgactgaat ataaacttgt ggtagtgtga gcttgtggcg taggcaagag tgccttgacg 60
atacagctaa ttcagaatca ttttgtggac gaatatgac caacaataga ggattcctac 120
aggaagcaag tagtaattga tggagaaaacc tgtctcttgg atattctcga cacagcaggt 180
45 caagaggagt acagtgcatt gagggaccag tacatgagga ctggggaggg ctttctttgt 240
gtatttgcca taaataatac taaatcattt gaagatattc accattatag agaacaaatt 300
aaaagagtta aggactctga agatgtacct atgggtcctag taggaaataa atgtgatttg 360
ccttctagaa cagtagacac aaaacaggct caggacttag caagaagtta tgggaattcct 420
tttattgaaa catcagcaaa gacaagacag ggtgttgatg atgccttcta tacattagtt 480
cgagaaattc gaaaacataa agaaaagatg agcaaagatg gtaaaaagaa gaaaaagaag 540
50 tcaaagacaa agtgtgtaat tatgttaa 567

<210> 30
<211> 3840
55 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> mdx-1
60 <310> AF016535

<400> 30

	atggatccttg	aaggggaccg	caatggagga	gcaaagaaga	agaacttttt	taaactgaac	60
	aataaaagtg	aaaaagataa	gaaggaaaag	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcaatgttt	120
	cgctattcaa	attggcttga	caagttgtat	atgggtggg	gaactttggc	tgccatcatc	180
	catggggctg	gacttcctct	catgatgctg	gtgtttggag	aatgacaga	tatctttgca	240
5	aatgcaggaa	atrtagaaga	tctgatgtca	aacatcacta	atagaagtga	tatcaatgat	300
	acagggttct	tcatgaatct	ggaggaagac	atgaccaggt	atgcctatta	ttacagtggg	360
	attgggtgctg	gggtgctggg	tgctgcttac	attcagggtt	cattttgggtg	cctggcagct	420
	ggaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaacag	ttttttcatg	ctataatgcg	acaggagata	480
	ggctgggtttg	atgtgcacga	tggtggggag	cttaacaccc	gacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagattaatg	aaggaattgg	tgacaaaatt	ggaatgttct	ttcagtcatt	ggcaacattt	600
	ttcactgggt	ttatagtagg	atrtacacgt	ggttggaagc	taacccttgt	gattttggcc	660
	atcagtccctg	ttcttggact	gtcagctgct	gtctgggcaa	agatactatc	ttcattttact	720
	gataaagaac	tcttagcgta	tgcaaaagct	ggagcagtag	ctgaagaggt	cttggcagca	780
	attagaactg	tgattgcatt	tgaggagcaa	aagaaagaac	ttgaaaggta	caacaaaaat	840
15	ttagaagaag	ctaaaagaat	tgggataaag	aaagctatta	cagccaatat	ttctataggt	900
	gctgctttcc	tgctgatcta	tgcatcttat	gctctggcct	tctggtatgg	gaccaccttg	960
	gtcctctcag	gggaatattc	tattggacaa	gtactcactg	tattttctgt	attaattggg	1020
	gcttttagtg	ttggacaggc	atctccaagc	attgaagcat	ttgcaaatgc	aagaggagca	1080
	gcttatgaaa	tcttcaagat	aattgataat	aagccaagta	ttgacagcta	ttcgaagagt	1140
20	gggcacaaaac	cagataatat	taagggaaat	ttggaattca	gaaatgttca	cttcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagttaa	gatcttgaag	ggtctgaacc	tgaaggtgca	gagtgggcag	1260
	acggtggccc	tggttggaaa	cagtggctgt	gggaagagca	caacagtcga	gctgatgcag	1320
	aggctctatg	acccacaga	ggggatggtc	agtgttgatg	gacaggatat	taggaccata	1380
	aatgtaaggt	ttctacggga	aatcattggg	gtggtgagtc	aggaacctgt	attgtttgcc	1440
25	accacgatag	ctgaaaacat	tcgctatggc	cgtgaaaatg	tcaccatgga	tgagattgag	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgccatagac	tttatcatga	aactgcctca	taaatttgac	1560
	accctgggtg	gagagagagg	ggcccagttg	agtgggtggc	agaagcagag	gatcgccatt	1620
	gcacgtgccc	tggttcgcaa	ccccagatc	ctcctgctgg	atgaggccac	gtcagccttg	1680
	gacacagaaa	gcgaagcagt	ggttcagggtg	gctctggata	aggccagaaa	aggtcggacc	1740
30	accattgtga	tagctcatcg	tttgtctaca	gttcgtaatg	ctgacgtcat	cgctggtttc	1800
	gatgatggag	tcattgtgga	gaaaggaaat	catgatgaac	tcatgaaaga	gaaaggcatt	1860
	tacttcaaac	ttgtcacaat	gcagacagca	ggaaatgaag	ttgaattaga	aaatgcagct	1920
	gatgaatcca	aaagtgaat	tgatgccttg	gaaatgtctt	caaatgattc	aagatccagt	1980
	ctaataagaa	aaagatcaac	tcgtaggagt	gtccgtggat	cacaagccca	agacagaaaag	2040
35	cttagtacca	aagaggctct	ggatgaaagt	atacctccag	tttctttttg	gaggattatg	2100
	aagctaaatt	taactgaatg	gccttatttt	gttgttgggtg	tattttgtgc	cattataaat	2160
	ggaggcctgc	aaccagcatt	tgcaataata	ttttcaaaga	ttataggggt	ttttacaaga	2220
	attgatgac	ctgaaacaaa	acgacagaat	agtaacttgt	tttactatt	gtttctagcc	2280
	cttggaaatta	tttcttttat	tacatttttc	cttcagggtt	tcacatttgg	caaagctgga	2340
40	gagatcctca	ccaagcggct	ccgatacatg	gttttccgat	ccatgctcag	acaggatgtg	2400
	agttgggttg	atgaccctaa	aaacaccact	ggagcattga	ctaccaggct	cgccaatgat	2460
	gctgctcaag	ttaaaggggc	tataggttcc	aggcttgctg	taattaccca	gaatatagca	2520
	aatcttggga	caggaataat	tatatccttc	atctatgggt	ggcaactaac	agtgttactc	2580
	ttagcaattg	taccatcat	tgcaatagca	ggagttgttg	aaatgaaaat	gttctctgga	2640
45	caagcactga	aagataagaa	agaactagaa	ggtgctggga	agatcgctac	tgaagcaata	2700
	gaaaacttcc	gaaccgttgt	ttctttgact	caggagcaga	agtttgaaca	tatgtatgct	2760
	cagagtttgc	aggtaccata	cagaaactct	ttgaggaaaag	cacacatctt	tggaaattaca	2820
	ttttccttca	cccaggcaat	gatgtatttt	tcctatgctg	gatgtttccg	gtttggagcc	2880
	tacttgggtg	cacataaaact	catgagcttt	gaggatgttc	tgtagtatt	ttcagctgtt	2940
50	gtctttgggtg	ccatggcctg	ggggcaagtc	agttcatttg	ctcctgacta	tgccaaagcc	3000
	aaaatatcag	cagcccacat	catcatgatc	attgaaaaaa	cccctttgat	tgacagctac	3060
	agcacggaag	gcctaattgc	gaacacattg	gaaggaaaatg	tcacatttgg	tgaagttgta	3120
	ttcaactatc	ccaccgcacc	ggacatccca	gtgcttcagg	gactgagcct	ggaggtgaag	3180
	aagggccaga	cgctggctct	gttggggcagc	agtggctgtg	ggaagagcac	agtgtccag	3240
55	ctcctggagc	ggttctacga	ccccttggca	gggaaagtgc	tgcttgatgg	caaagaaata	3300
	aagcgactga	atgttcagtg	gctccgagca	cacctgggca	tcgtgtocca	ggagcccatc	3360
	ctgtttgact	gcagcattgc	tgagaacatt	gcctatggag	acaacagccg	ggtggtgtca	3420
	caggaagaga	ttgtgagggc	agcaaaggag	gccaacatac	atgccttcat	cgagtcactg	3480
	cctaataaat	atagcactaa	agtaggagac	aaagggaactc	agctctctgg	tggccagaaa	3540
60	caacgcattg	ccatagctcg	tgcccttggt	agacagcctc	atattttgct	tttggatgaa	3600
	gccacgtcag	ctctggatac	agaaagtga	aaggttgtcc	aagaagccct	ggacaaagcc	3660
	agagaaggcc	gcacctgcat	tgtgattgct	caccgcctgt	ccaccatcca	gaatgcagac	3720

ttaatagtgg tgtttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcatca gcagctgctg 3780
gcacagaaaag gcatctatatt ttcaatggtc agtgtccagg ctggaacaaa gcgccagtga 3840

- 5 <210> 31
<211> 1318
<212> DNA
<213> Homo sapiens
- 10 <300>
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)
<310> XM009232
- <400> 31
- 15 atgggtcacc cgccgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgcgt cccagcctct 60
tggggcctgc ggtgcatgca gtgtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgcc 120
ctgggacagg acctctgcag gaccacgacg gtgcgcttgt ggggaagaagg agaagagctg 180
gagctggtgg agaaaagctg taccactca gagaagacca acaggaccct gagctatcgg 240
actggcttga agatcaccag ccttaccgag gttgtgtgtg ggtagactt gtgcaaccag 300
20 ggcaactctg gccgggctgt cactattcc cgaagccgtt acctcgaatg catttcctgt 360
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420
gaagaacagt gcctggatgt ggtgacccac tggatccagg aaggtgaaga agggcgcca 480
aaggatgacc gccacctccg tggctgtggc taccttcccg gctgcccggg ctccaatggt 540
ttccacaaca acgacacctt ccacttctg aaatgctgca acaccaccaa atgcaaccag 600
25 ggcccaatcc tggagcttga aaatctgccg cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660
gggaacagca cccatggatg ctctctgaa gagactttcc tcattgactg ccgaggcccc 720
atgaatcaat gtctggtagc caccggcact cacgaaccga aaaaccaaag ctatatgtta 780
agaggctgtg caaccgcctc aatgtgcaa catgcccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840
aaccacattg atgtctctg ctgtactaaa agtggctgta accaccaga cctggatgct 900
30 cagtaccgca gtgggctgc tctcagcct ggccctgcc atctcagcct caccatcacc 960
ctgctaata ga ctgccagact gtggggaggc actctctctt ggacctaaac ctgaaatccc 1020
cctctctgct ctggctggat ccgggggacc cctttgccct tccctcggct cccagcccta 1080
cagacttgct gtgtgacctc aggcagtggt gccagcctct ctgggcctca gttttccag 1140
ctatgaaaac agctatctca caaagtgtg tgaagcagaa gagaaaagct ggaggaaggc 1200
35 cgtgggcca tgggagagct cttgttatta ttaatatgtg tgccgctgtt gtgtgtgtg 1260
tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagattttgt accagtgg 1318
- <210> 32
40 <211> 636
<212> DNA
<213> Homo sapiens
- <300>
45 <302> Bak
<310> U16811
- <400> 32
- 50 atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgcc 60
tctgcttctg aggagcaggt agcccaggac acagaggagg ttttccgcag ctacgttttt 120
taccgccatc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgccga cccagagatg 180
gtcaccttac ctctgcaacc tagcagcacc atggggcagg tgggacggca gctcgcctac 240
atcggggacg acatcaaccg acgctatgac tcagagtcc agaccatgtt gcagcacctg 300
cagcccacgg cagagaatgc ctatgagtac ttcaccaaga ttgccaccag cctgtttgag 360
55 agtggcatca attggggccg tgtggtggct cttctgggct tgggctaccg tctggcccta 420
cacgtctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgaccgctt cgtggctgac 480
ttcatgctgc atcactgcat tgcccgggtg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540
ctgaacttgg gcaatggtcc catcctgaac gtgctggtg ttctgggtgt ggttctgttg 600
60 ggccagtttg tggtagaag attcttcaaa tcataga 636
- <210> 33

<211> 579
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5 <300>
 <302> Bax alpha
 <310> L22473

<400> 33
 10 atggacgggt cgggggagca gcccagagggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcaggggttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
 gagtgtctca agcgcacatcg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgcccgtg acacagactc cccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300
 15 tctgacggca acttcaactg gggccggggt gtgcgccctt tctactttgc cagcaaactg 360
 gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggacggc 480
 ctctctctct actttgggac gcccacgtgg cagaccgtga ccactcttgt ggccgggagt 540
 ctccaccgct cgctcaccat ctggaagaag atgggctga 579

<210> 34
 <211> 657
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> Bax beta
 <310> L22474

<400> 34
 atggacgggt cgggggagca gcccagagggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcaggggttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggacccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
 35 gagtgtctca agcgcacatcg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgcccgtg acacagactc cccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300
 tctgacggca acttcaactg gggccggggt gtgcgccctt tctactttgc cagcaaactg 360
 gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggtgaga 480
 40 ctctctcaagc ctctcacc ccaccaccgc gccctcacca ccgcccctgc cccaccgtcc 540
 ctgccccccg ccactcctct gggacccttg gccttctgga gcaggtcaca gtggtgccct 600
 ctccccatct tcagatcatc agatgtggtc tataatgcgt tttccttacg tgtctga 657

45 <210> 35
 <211> 432
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> Bax delta
 <310> U19599

<400> 35
 55 atggacgggt cgggggagca gcccagagggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcaggggatg attgccgccc tggacacaga ctccccccga 120
 gaggtctttt tccgagtggc agctgacatg ttttctgacg gcaacttcaa ctggggcccg 180
 gttgtcgccc ttttctactt tgccagcaaa ctggtgtctca aggcctgtg caccaaggtg 240
 ccggaactga tcagaaccat catgggcttg acattggact tctccggga gcggtgttg 300
 60 ggctggatcc aagaccaggg tggttgggac ggctcctct cctactttgg gacgcccacg 360
 tggcagaccg tgaccatctt tgtggcggga gtgctcacc cctcgctcac catctggaag 420
 aagatgggct ga 432

<210> 36
 <211> 495
 5 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> Bax epsolin
 10 <310> AF007826

 <400> 36
 atggacgggt ccggggagca gcccagagggc ggggggcccc ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 15 gaggcacccg agctggccct ggacccggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
 gagtgtctca agcgcatcgg ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgccgtgg acacagactc cccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtccgccctt tctactttgc cagcaaaactg 360
 gtgtcgaagg ctggcgtgaa atggcgtgat ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420
 20 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480
 aggtgccgga actga 495

 <210> 37
 25 <211> 582
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> bcl-w
 30 <310> U59747

 <400> 37
 atggcgaccc cagcctcggc cccagacaca cgggctctgg tggcagactt tgtaggttat 60
 35 aagctgagggc agaaggggtta tgtctgtgga gctggccccg gggagggccc agcagctgac 120
 ccgctgcacc aagccatgcg ggcagctgga gatgagttcg agaccgctt ccggcgcacc 180
 ttctctgata tggcgggtca gctgcatgtg accccagggt cagcccagca acgcttcacc 240
 caggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300
 gtctttgggg ctgcaactgtg tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actgggtggga 360
 40 caagtgcagg agtggatggg ggcctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420
 agtggggggc gggcggagtt cacagctcta tacggggacg gggccctgga ggaggcgcgg 480
 cgtctgcggg agggggaactg ggcatacagt aggacagtgc tgacgggggc cgtggcactg 540
 ggggccctgg taactgtagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582

 45 <210> 38
 <211> 2481
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> HIF-alpha
 50 <310> U22431

 <400> 38
 atggaggggc cggcgggcgc gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60
 aagtctcgag atgcagccag atctcggcga agtaaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120
 gctcatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcata ttgataaggc ctctgtgatg 180
 aggcttacca tcagctatgt gcgtgtgagg aaacttctgg atgctgggtga tttggatatt 240
 60 gaagatgaca tgaaagcaca gatgaattgc ttttatttga aagccttggg tggttttgtt 300
 atggttctca cagatgatgg tgacatgatt tacatttctg ataattgtgaa caaatacatg 360
 ggattaaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

```

catgaggaaa tgagagaaat gcttacacac agaaatggcc ttgtgaaaaa gggtaaagaa 480
caaaacacac agcgaagcct ttttctcaga atgaagtgtg ccctaactag ccgaggaaga 540
actatgaaca taaagtctgc aacatggaag gtattgcact gcacaggcca cattcacgta 600
tatgatacca acagtaacca acctcagtggt ggggtataaga aaccacctat gacctgcttg 660
5 gtgctgattt gtgaacccat tcctcaccca tcaaatattg aaattccttt agatagcaag 720
actttcctca gtcgacacag cctggatatg aaattttctt attgtgatga aagaattacc 780
gaattgatgg gatatgagcc agaagaactt ttaggcgct caatttatga atattatcat 840
gctttggact ctgatcatct gaccaaact catcatgata tgtttactaa aggacaagtc 900
accacaggac agtacaggat gcttgccaaa agaggtggat atgtctgggt tgaaactcaa 960
10 gcaactgtca tatataacac caagaattct caaccacagt gcattgtatg tgtgaattac 1020
gttgtgagtg gtattattca gcacgacttg attttctccc ttcaacaaac agaattgtgc 1080
cttaaaccgg ttgaatcttc agatatgaaa atgactcagc tattcaccaa agttgaaatca 1140
gaagatacaa gtagcctctt tgacaaaact aagaaggaac ctgatgcttt aactttgctg 1200
gccccagccg ctggagacac aatcatatct ttagattttg gcagcaacga cacagaaact 1260
15 gatgaccagc aacttgagga agtaccatta tataatgatg taatgctccc ctcaccaaac 1320
gaaaaattac agaataataa tttggcaatg tctccattac ccaccgctga aacgccaaag 1380
ccacttcgaa gtagtgctga ccctgcactc aatcaagaag ttgcattaaa attagaacca 1440
aatccagagt cactggaact ttcttttacc atgccccaga ttcaggatca gacacctagt 1500
ccttcgcatg gaagcactag acaaagttca cctgagccta atagtcccag tgaatattgt 1560
20 ttttatgtgg atagtgatat ggtcaatgaa ttcaagttgg aattggtaga aaaacttttt 1620
gctgaagaca cagaagcaaa gaacccattt tctactcagg acacagattt agacttgagg 1680
atggttagctc cctatatccc aatggatgat gacttccagt tacgttccct cgatcagttg 1740
tcaccattag aaagcagttc cgcaagccct gaaagcgcaa gtctcctcaa cactgttaca 1800
gtattccagc agactcaa atacaagaac actgctaata ccaccactac cactgccacc 1860
25 actgatgaat taaaaacagt gacaaaagac cgtatggaag acattaaaat attgattgca 1920
tctccatctc ctaccacac atataaagaa actactagt ccacatcatc accatataga 1980
gatactcaaa gtcggacagc ctcaccaaac agagcaggaa aaggagtc atagaacaga 2040
gaaaaatctc atccaagaag ccctaacgtg ttatctgtcg ctttgagtca aagaactaca 2100
gttcctgagg aagaactaaa tccaaagata ctactgttgc agaattgctc gagaaagcga 2160
30 aaaatggaac atgatgggtt actttttcaa gcagtaggaa ttggaacatt attacagcag 2220
ccagacgatc atgcagctac tacatcactt tcttggaaac gtgtaaaagg atgcaaatct 2280
agtgaacaga atggaatgga gcaaaaagac attattttta taccctctga tttagcatgt 2340
agactgctgg ggcaatcaat ggatgaaagt ggattaccac agctgaccag ttatgattgt 2400
gaagttaatg ctctatatac aggcagcaga aacctactgc agggtagaaga attactcaga 2460
35 gctttggatc aagtttaactg a

```

<210> 39

<211> 481

40 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> ID1

45 <310> X77956

<400> 39

```

atgaaagtgc ccagtggcag caccgccacc gccgcccggg gccccagctg cgcgctgaag 60
gccggcaaga cagcgagcgg tgcgggagag gtggtgcgct gtctgtctga gcagagcgtg 120
50 gccatctcgc gctgccgggg cgccggggcg cgctgcctg ccctgctgga cgagcagcag 180
gtaaacgtgc tgctctacga catgaacggc tggtactcac gcctcaagga gctggtgccc 240
accctgcccc agaaccgcaa ggtgagcaag gtggagatc tccagcacgt catcgactac 300
atcagggacc ttcagttgga gctgaactcg gaatccgaag ttgggacccc cggggggcca 360
gggctgccgg tccgggctcc gctcagcacc ctcaacggcg agatcagcgc cctgacggcc 420
55 gagggcgcat gcgttcctgc ggacgatcgc atcttgtgtc gctgaatggg gaaaaaaaaa 480
a

```

481

<210> 40

<211> 110

60 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>
<302> ID2B
<310> M96843

5

<400> 40
tgaaaagcctt cagtcccgtg aggtccatta ggaaaaacag cctgttggac caccgcctgg 60
gcatctccca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110

10

<210> 41
<211> 486
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15

<300>
<302> ID4
<310> Y07958

20

<400> 41
atgaaggcgg tgagcccggt gcgcccctcg ggccgcaagg cgccgtcggg ctgcggcggc 60
ggggagctgg cgctgcgctg cctggccgag cacggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120
gcggcgggcg cgccggcggc agcgcgctgt aaggcgggcg aggcggcggc cgacgagccg 180
gcgctgtgcc tgcaagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgaggag gctgggtgccc 240
25 accatcccgc ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt taccgactac 300
atcctggacc tgcagctggc gctggagacg caccgggccc tgctgaggca gccaccaccg 360
cccgcgcgcg cacaccaccc ggccgggacc tgtccagccg cgccgcgcgc gaccccgctc 420
actgcgctca acaccgaccc ggccggcgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480
cgctga 486

30

<210> 42
<211> 462
<212> DNA
<213> Homo sapiens

35

<300>
<302> IGF1
<310> NM000618

40

<400> 42
atgggaaaaa tcagcagtct tocaacccaa ttatttaagt gctgcttttg tgatttcttg 60
aaggtgaaga tgcacacccat gtctctctcg catctcttct acctggcgct gtgcctgctc 120
accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctgggtggat 180
45 gctcttcagt tcgtgtgttg agacaggggc ttttatttca acaagcccac aggggtatggc 240
tccagcagtc ggagggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300
gatctaagga ggctggagat gtattgcgca cccctcaagc ctgccaagtc agctcgctct 360
gtccgtgccc agcgccacac cgacatgccc aagaccaga aggaagtaca tttgaagaac 420
50 gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462

<210> 43
<211> 591
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55

<300>
<302> PDGFA
<310> NM002607

60

<400> 43
atgaggacct tggttgctt gctgctcctc ggctgcggat acctcgccca tgttctggcc 60

gaggaagccg agatcccccg cgagggtgatc gagaggctgg cccgcagtca gatccacagc 120
 atccgggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttctttggac 180
 accagcctga gagctcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccgagaa gcggccctg 240
 5 cccattcggga ggaagagaag catcgaggaa gctgtccccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300
 gtcatttacg agattcctcg gagtcaggtc gacccacgt cgcgcaactt cctgatctgg 360
 ccccgctgcg tggaggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgagcag tgtcaagtgc 420
 cagccctccc gcgtccacca ccgcagcgtc aagggtggcca aggtggaata cgtcaggaag 480
 aagccaaaat taaaagaagt ccagggtgagg ttagaggagc atttggagtg cgcctgcgcg 540
 10 accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgaggtg a 591

<210> 44
 <211> 528
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRA
 <310> XM003568

20 <400> 44
 atggccaagc ctgaccacgc taccagtgaag gtctacgaga tcatggtgaa atgttggaac 60
 agtgagccgg agaagagacc ctcccttttac cacctgagtg agatttggtg gaatctgctg 120
 cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttcttgaa gactgaccat 180
 25 cctgctgtgg caccgatgcg tgtggactca gacaatgcat acattggtgt cactacaaa 240
 aacgaggaag acaagctgaa ggactgggag ggtggtctgg atgagcagag actgagcgct 300
 gacagtggct acatcattcc tctgcctgac attgaccctg tccctgagga ggaggacctg 360
 ggcaagagga acagacacag ctgcgagacc tctgaagaga gtgccattga gacgggttcc 420
 agcagttcca ccttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480
 30 gacatcggca tagactcttc agacctggtg gaagacagct tctgtgaa 528

<210> 45
 <211> 1911
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRB
 40 <310> XM003790

<400> 45
 atgcggcttc cgggtgcat gccagctctg gccctcaaag gcgagctgct gttgctgtct 60
 ctctgttac ttctggaacc acagatctct cagggcctgg tcgtcacacc cccggggcca 120
 45 gagctgttcc tcaatgtctc cagcaccttc gttctgacct gctcgggttc agctccggtg 180
 gtgtgggaac ggatgtccca ggagcccca caggaaatgg ccaaggcca ggatggcacc 240
 ttctccagcg tgctcacact gaccaacctc actgggctag acacgggaga atacttttgc 300
 acccacaatg actcccgtag actggagacc gatgagcgga aacggctcta catctttgtg 360
 ccagatccca ccgtgggctt cctccctaag gatgccgagg aactattcat ctttctcacg 420
 50 gaaataactg agatcaccat tccatgccga gtaacagacc cacagctggt ggtgacactg 480
 cacgagaaga aaggggacgt tgcactgcct gtcccctatg atcaccaacg tggcttttct 540
 ggtatctttg aggacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttggggacag ggagggtgat 600
 tctgatgctt actatgtcta cagactccag gtgtcatcca tcaacgtctc tgtgaacgca 660
 gtgcagactg tgggtccgcca ggggtgagaac atcacctca tgtgcattgt gatcgggaat 720
 55 gaggtggtca acttcgagtg gacatacccc cgcaaagaaa gtgggaggct ggtggagccg 780
 gtgactgact tcctcttgga tatgccttac cacatccgct ccatcctgca catccccagt 840
 gccgagttag aagactcggg gacctacacc tgcaatgtga cggagagtgt gaatgaccat 900
 caggatgaaa aggccatcaa catcacctg gttgagagcg gctacgtgcg gctcctggga 960
 gaggtgggca cactacaatt tgctgagctg catcggagcc ggacactgca ggtagtgttc 1020
 60 gaggcctacc caccgcccac tgtcctgtgg ttcaaagaca accgcaccct gggcgactcc 1080
 agcgtggtcg aaatcgccct gtccacgcgc aacgtgtcgg agaccggta tgtgtcagag 1140
 ctgacactgg ttgcgtgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgcg ggccttccat 1200

gaggatgctg aggtccagct ctccctccag ctacagatca atgtccctgt cccagtgctg 1260
 gagctaagtg agagccacc tgacagtggg gaacagacag tccgctgtcg tggccggggc 1320
 atgccccagc cgaacatcat ctggctctgcc tgcagagacc tcaaaagggtg tccacgtgag 1380
 5 ctgcccggcca cgtgtctggg gaacagttcc gaagaggaga gccagctgga gactaacgtg 1440
 acgtactggg aggaggagca ggagtttgag gtggtgagca cactgctgtc gcagcacgtg 1500
 gatcgccac tgctgggtgc ctgcacgctg cgcaacgctg tgggccagga cacgcaggag 1560
 gtcacgtggg tgccacactc cttgcccttt aagggtgggtg tgatctcagc catcctggcc 1620
 ctgggtgggtg tcacatcat ctcccttatc atcctcatca tgctttggca gaagaagcca 1680
 10 cgttacgaga tccgatggaa ggtgattgag tctgtgagct ctgacggcca tgagtacatc 1740
 tacgtggacc ccatgcagct gccctatgac tccacgtggg agctgccgag ggaccagctt 1800
 gtgctgggac gcaccctcgg ctctggggcc tttgggcagg tgggtggagg cacggttcat 1860
 ggccctgagcc attttcaagc cccaatgaaa gtggccgtca aaaatgctta a 1911

15 <210> 46
 <211> 1176
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFbeta1
 <310> NM000660

25 <400> 46
 atgccgcct cccggctgag gctgctgccc ctgctgctac cgtgctgtg gctactgggtg 60
 ctgacgctg gcccgcggc cgcgggacta tccacctgca agactatcga catggagctg 120
 gtgaagcgga agcgcatcga ggccatccgc ggccagatcc tgtccaagct gcggtcggc 180
 agcccccgga gccaggggga ggtgcccggc ggcccgctgc ccgaggccgt gctcgccctg 240
 30 tacaacagca cccgcgaccg ggtggccggg gagagtgcag aaccggagcc ctagcctgag 300
 gccgactact acgccaagga ggtcaccgcg gtgctaattg tggaaaccca caacgaaatc 360
 tatgacaagt tcaagcagag tacacacagc atatatatgt tcttcaacac atcagagctc 420
 cgagaagcgg tacctgaacc cgtgttgctc tcccgggcag agctgctgtc gctgaggagg 480
 ctcaagttaa aagtggagca gcacgtggag ctgtaccaga aatacagcaa caattcctgg 540
 cgatacctca gcaaccggct gctggcacc agcgactcgc cagagtgggtt atcttttgat 600
 35 gtcaccggag ttgtgcggca gtggttgagc cgtggagggg aaattgaggg ctttcgcctt 660
 agcgcccat gtcctgtgta cagcagggat aacacactgc aagtggacat caacgggttc 720
 actaccggcc gccgaggtga cctggccacc attcatggca tgaaccggcc tttcctgctt 780
 ctcatggcca ccccgctgga gagggcccag catctgcaaa gctcccggca ccgccgagcc 840
 ctggacacca actattgctt cagctccacg gagaagaact gctgctgctg gcagctgtac 900
 40 attgacttcc gcaaggacct cggctggaag tggatccacg agcccaaggg ctaccatgcc 960
 aactttctgc tcgggcccctg cccctacatt tggagcctgg acacgcagta cagcaaggct 1020
 ctggccctgt acaaccagca taaccggggc gctcggcgcg cgcgctgctg cgtgcccag 1080
 gcgctggagc cgtgcccac cgtgtactac gtgggcccga agcccaagggt ggagcagctg 1140
 45 tccaacatga tcgtgcgctc ctgcaagtgc agctga 1176

<210> 47
 <211> 1245
 <212> DNA
 50 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> TGFbeta2
 <310> NM003238

55 <400> 47
 atgcactact gtgtgctgag cgtttttctg atcctgcac tgggtcacgt cgcgctcagc 60
 ctgtctacct gcagcacact cgatatggac cagttcatgc gcaagaggat ctaggcgac 120
 cgccgggcaga tccctgagcaa gctgaagctc accagtcccc cagaagacta tccctgagcc 180
 60 gaggaagtcc ccccgagggt gatttccatc tacaacagca ccagggaact gctccaggag 240
 aaggcgagcc ggaggggcggc cgcctgcgag cgcgagagga gcgacgaaga gtactacgcc 300
 aaggagggtt aaaaaataga catgccgccc ttcttccct cggaaaatgc catcccggcc 360

5 actttctaca gaccctactt cagaattggt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420
 gcttccaatt tgggtgaaagc agagttcaga gtctttcggt tgcagaaccc aaaagccaga 480
 gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540
 acccagcgct acatcgacag caaagttgtg aaaacaagag cagaaggcga atgggtctctcc 600
 10 ttcgatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660
 aaaataagct taaactgtcc ctgctgcact tttgtaccat ctaataatta catcatccca 720
 aataaaagtg aagaactaga agcaagattt gcaggattt atggcacctc cacatatacc 780
 agtgggtgatc agaaaactat aaagtccact agggaaaaaaa acagtgggaa gaccccat 840
 ctcctgctaa tgttattgcc ctctacaga cttgagtcac aacagaccaa ccggcggaag 900
 15 aagcgtgctt tggatgcggc ctattgcttt agaaatgtgc aggataattg ctgcctacgt 960
 ccactttaca ttgatttcaa gagggatcta ggggtgaaat ggatacacga acccaaaggg 1020
 tacaatgccca acttctgtgc tggagcatgc ccgtatttat ggagttcaga cactcagcac 1080
 agcaggggtcc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tccttgctgc 1140
 gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaaac acccaagatt 1200
 20 gaacagcttt ctaatatgat tgtaaagtct tgcaaatgca gctaa 1245

<210> 48

<211> 1239

20 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> TGFbeta3

25 <310> XM007417

<400> 48

30 atgaagatgc acttgcaaag ggctctgggt gtcttgcccc tgctgaactt tgccacgggtc 60
 agcctctctc tgtccacttg caccaccttg gacttcggcc acatcaagaa gaagaggggtg 120
 gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctccaggtca ccagccccc tgagccaacg 180
 gtgatgaccc acgtccccta tcaggctcctg gccctttaca acagcaccgg ggagctgctg 240
 gaggatgac atggggagag ggaggaaggc tgcacccagg aaaacaccga gtcggaatac 300
 tatgccaaag aaatccataa attcgacatg atccaggggc tggcggagca caacgaactg 360
 35 gctgtctgcc ctaaaggaat tacctccaag gttttccgct tcaatgtgtc ctcatggag 420
 aaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgccgggtgcc caaccccgagc 480
 tctaagcggg atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttccggccaga tgagcacatt 540
 gccaaacagc gctatatcgg tggcaagaat ctgcccacac ggggcactgc cgagtgggtg 600
 tcctttgatg tcaactgacac tgtgcgtgag tggctgttga gaagagagtc caacttaggt 660
 40 ctagaaatca gcattcactg tccatgtcac accttcagc ccaatggaga tatcctggaa 720
 aacattcacg aggtgatgga aatcaaattc aaaggcgtgg acaatgagga tgaccatggc 780
 cgtggagatc tggggcgcc caagaagcag aaggatcacc acaaccctca tctaactctc 840
 atgatgatc cccacacccg gctcgacaac ccgggccagg ggggtcagag gaagaagcgg 900
 gctttggaca ccaattactg cttccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcgccccctc 960
 45 tacattgact tccgacagga tctgggctgg aagtgggtcc atgaacctaa gggctactat 1020
 gccaaacttct gctcaggccc ttgccatac ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080
 gtgctgggac tgtacaacac tctgaaccct gaagcatctg cctgccttg ctgcgtgccc 1140
 caggacctgg agcccctgac catcctgtac tatgttggga ggacccccaa agtggagcag 1200
 50 ctctccaaca tgggtggtgaa gtcttgtaaa tgtagctga 1239

<210> 49

<211> 1704

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> TGFbeta2

<310> XM003094

60 <400> 49

atgggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca tegtctgtg gacgcgtatc 60
 gccagcacga tcccaccgca cggttcagaag tcggttaata acgacatgat agtcactgac 120

5 aacaacgggtg cagtcaagtt tccacaactg tgttaaatttt gtgatgtgag attttccacc 180
 tgtgacaacc agaaatcctg catgagcaac tgcagcatca cctccatctg tgagaagcca 240
 caggaagtct gtgtggctgt atggagaaag aatgacgaga acataaact agagacagtt 300
 tgccatgacc ccaagctccc ctaccatgac tttattctgg aagatgctgc ttctccaaag 360
 10 tgcattatga aggaaaaaaa aaagcctggt gagactttct tcatgtgttc ctgtagctct 420
 gatgagtga atgacaacat catcttctca gaagaatata acaccagcaa tcctgacttg 480
 ttgctagtca tatttcaagt gacaggcatc agcctcctgc caccactggg agttgccata 540
 tctgtcatca tcatcttcta ctgctaccgc gtttaaccggc agcagaagct gaggttcaacc 600
 tgggaaaccg gcaagacgog gaagctcatg gaggttcagcg agcactgtgc catcatcctg 660
 15 gaagatgacc gctctgacat cagctccacg tgtgccaaca acatcaacca caacacagag 720
 ctgctgcccc ttgagctgga caccctgggt gggaaagggtc gctttgctga ggtctataag 780
 gccaaagctga agcagaacac ttcagagcag tttagagacag tggcagtgaa gatctttccc 840
 tatgaggagt atgcctcttg gaagacagag aaggacatct tctcagacat caatctgaag 900
 catgagaaca tactccagtt cctgacgggt gaggagcgga agacggagtt ggggaaacaa 960
 20 tactggctga tcaccgcctt ccacgccaag ggcaacctac aggagtacct gacgcggcat 1020
 gtcatcagct gggaggacct gcgcaagctg ggcagctccc tcgcccgggg gattgctcac 1080
 ctccacagtg atcacactcc atgtgggagg cccaagatgc ccatcgtgca cagggacctc 1140
 aagagctcca atatcctcgt gaagaacgac ctaacctgct gctgtgtga ctttgggctt 1200
 tccctgcgtc tggaccctac tctgtctgtg gatgacctgg ctaacagtgg gcaggtggga 1260
 actgcaagat acatggctcc agaagtcta gaatccagga tgaatttgga gaatgttgag 1320
 tccttcaagc agaccgatgt ctactccatg gctctgggtgc tctgggaaat gacatctcgc 1380
 25 ttaaatgcag tgggagaagt aaaagattat gagcctccat ttggttccaa ggtgcggggag 1440
 caccctctgt tcgaaaagcat gaaggacaac gtgttgagag atcgaggcg accagaaatt 1500
 ccagcttctt ggctcaacca ccagggcatc cagatgggtgt gtgagacgtt gactgagtgc 1560
 30 tgggaccacg acccagaggc ccgtctcaca gccagtggtg tggcagaacg cttcagtgag 1620
 ctggagcatc tggacaggct ctggggagg agctgctcgg aggagaagat tcctgaagac 1680
 ggctccctaa acactaccaa atag 1704

30 <210> 50
 <211> 609
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> TGFbeta3
 <310> XM001924

40 <400> 50
 atgtctcatt acaccattat tgagaatatt tgtcctaaag atgaatctgt gaaattctac 60
 agtcccaaga gagtgcactt tcctatcccc caagctgaca tggataagaa gcgattcagc 120
 tttgtcttca agcctgtctt caacacctca ctgctctttc tacagtgtga gctgacgctg 180
 tgtacgaaga tggagaagca cccccagaag ttgcctaaag gtgtgcctcc tgacgaagcc 240
 45 tgcacctcgc tggacgcctc gataatctgg gccatgatgc agaataagaa gacgttcact 300
 aagccccctg ctgtgatcca ccatgaagca gaatctaaag aaaaagggtcc aagcatgaag 360
 gaaccaaadc caatttctcc accaattttc catggctgtg acaccctaac cgtgatgggc 420
 attgcgtttg cagcctttgt gatcggagca ctccctgacgg gggccttgtg gtacatctat 480
 tctcacacag gggagacagc aggaaggcag caagtcccca cctccccgcc agcctcggaa 540
 50 aacagcagtg ctgcccacag catcggcagc acgcagagca cgccttgctc cagcagcagc 600
 acggcctag 609

55 <210> 51
 <211> 3633
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> EGFR
 <310> X00588

<400> 51

	atgcgaccct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctggcgc	tgctggctgc	gctctgcccg	60
	gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagtt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
	ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tgttcaataa	ctgtgagggtg	180
	gtccttgagg	atgttgaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaaag	240
5	accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	attgccctca	acacagtggg	gcgaattcct	300
	ttggaaaacc	tgcagatcat	cagaggaat	atgtactacg	aaaattccta	tgcttagca	360
	gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaacc	gactgaagg	agctgcccat	gagaaattta	420
	caggaaatcc	tgcatggcgc	cgtgcgggtt	agcaacaacc	ctgccctgtg	caacgtggag	480
	agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
10	cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
	gggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaaactg	acaaaaatca	tctgtgccc	gcagtgtctc	660
	ggggcgctgc	gtggcaagtc	ccccagtgac	tgctgccaca	accagtgtgc	tgcaaggctg	720
	acaggccccc	gggagagcga	ctgcctgggt	tgcgcgcaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
	aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aacccccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
15	cccagaggga	aatacagctt	tggtgccacc	tgctgaaga	agtgtccccg	taattatgtg	900
	gtgacagatc	acggctcgtg	cgtccgagcc	tggtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
	gacggcgctc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacggaata	1020
	gggtattggtg	aatttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
	aactgcacct	ccatcagtgg	cgatctccac	atcctgccgg	tgccatttag	gggtgactcc	1140
20	ttcacacata	ctcctcctct	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaggaa	1200
	atcacagggt	ttttgtgat	tcaggcttgg	cctgaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
	gagaacctag	aaatcatacg	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgagatc	1320
	gtcagcctga	acataaacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggatgc	1380
	gtgataatth	caggaaacaa	aaatttgtgc	tatgcaata	caataaactg	gaaaaaactg	1440
25	tttgggacct	ccggtcagaa	aacccaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
	gccacaggcc	aggtctgcc	tgcttgtg	tcccccgagg	gctgctgggg	cccggagccc	1560
	agggactgcg	tctcttgccg	gaatgtcagc	cgaggcaggg	aatgcgtgga	caagtgaag	1620
	cttctggagg	gtgagccaag	ggagtttgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccacca	1680
	gagtgccctg	ctcaggccat	gaacatcacc	tgcacaggac	ggggaccaga	caactgtatc	1740
30	cagtgtgccc	actacattga	cggcccccc	tgctcaaga	cctgcccggc	aggagtcatg	1800
	ggagaaaaca	acaccctggt	ctggaagtac	gcagacgcgc	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
	catccaaact	gcacctacgg	atgcactggg	ccaggctctt	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
	cctaagatcc	cgtccatcgc	cactgggatg	gtggggggcc	tctcttgct	gctgggtggg	1980
	gccctgggga	tggcctctt	catgcgaagg	cgccacatcg	ttcggaagcg	cacgtgcggg	2040
35	aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
	caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaaat	gctgggctcc	2160
	gggtgcgttcg	gcacggtgta	taagggaact	tggatcccag	aagggtgagaa	agttaaaatt	2220
	cccgtogcta	tcaaggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaattctc	2280
	gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aacccccacg	tgtgccgcct	gctgggcatc	2340
40	tgctcacct	ccaccgtgca	actcatcagc	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
	tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tcccagtagc	tgctcaactg	gtgtgtgcag	2460
	atcgcaaagg	gcataaacta	cttggaggac	cgtgcgttgg	tgcaccgcga	cctggcagcc	2520
	aggaacgtac	tggtgaaaac	accgcagcat	gtcaagatca	cagatttttg	gctggccaaa	2580
	ctgctgggtg	cggaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtggc	tatcaagtgg	2640
45	atggcattgg	aatcaatttt	acacagaatc	tataccacc	agagtgatgt	ctggagctac	2700
	ggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
	agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
	atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggatgatag	acgcagatag	tcgccccaaag	2880
	ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccag	acccccagcg	ctaccttgtc	2940
50	attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcca	agtcctacag	actccaactt	ctaccgtgcc	3000
	ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatggcg	acgagtacct	catcccacag	3060
	cagggtctct	tcagcagccc	ctccacgtca	cggactcccc	tcttgagctc	tctgagtgca	3120
	accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcat	gatagaaatg	ggctgcaaaag	ctgtcccatc	3180
	aaggaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgctct	gactgaggac	3240
55	agcatagacg	acaccttctc	cccagtgctc	gaatacataa	accagtccgt	tcccaaaagg	3300
	cccgtgggtc	ctgtgcagaa	tcctgtctat	cacaatcagc	ctctgaacct	cgcgcccgag	3360
	agagaccac	actaccagga	ccccacagc	actgcagtgg	gcaaccccg	gtatctcaac	3420
	actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
	ggcagccacc	aaattagcct	ggacaacctc	gactaccagc	aggacttctt	tcccaaggaa	3540
60	gccaagccaa	atggcatctt	taagggtctc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
	gcgcccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 52
<211> 3768
<212> DNA
5 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ERBB2
<310> NM004448
10

<400> 52
atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg ctctctctcg ccctcttggc ccccgaggcc 60
gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtcccgag 120
15 acccacctgg acatgctccg ccacctctac cagggctgcc aggtggtgca gggaaacctg 180
gaactcacct acctgcccac caatgccagc ctgtccttcc tgcaggatat ccaggaggtg 240
cagggctacg tgctcatcgc tcacaaccaa gtgaggcagg tccactgca gaggctgcgg 300
attgtgcgag gcacccagct ctttgaggac aactatgccc tggccgtgct agacaatgga 360
gacccgctga acaataaccac ccctgtcaca ggggcctccc caggaggcct gcgggagctg 420
20 cagcttcgaa gcctcacaga gatcttgaag ggaggggtct tgatccagcg gaacccccag 480
ctctgctacc aggacacgat tttgtggaag gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct 540
ctcacactga tagacaccaa ccgctctcgg gcctgccacc cctgttctcc gatgtgtaag 600
ggctcccgct gctggggaga gagttctgag gattgtcaga gcctgacgag cactgtctgt 660
gcccgtggct gtgcccgtg caagggggcca ctgccactg actgctgcca tgagcagtg 720
25 gctgccggct gcacggggcc caagcactct gactgcctgg cctgcctcca cttcaaccac 780
agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc ctggtcacct acaacacaga cactgtttag 840
tccatgcccc atcccagggg ccggtatata ttggcgcca gctgtgtgac tgcctgtccc 900
tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc tgcacctcg tctgccccct gcacaaccaa 960
gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgcccga 1020
30 gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg cgagaggtga gggcagttac cagtgccaat 1080
atccaggagt ttgctggctg caagaagatc tttgggagcc tggcatttct gccggagagc 1140
tttgatgggg accagcctc caactctgcc ccgtccagc cagagcagct ccaagtgttt 1200
gagactctgg aagagatcac aggttaccta tacatctcag catggccgga cagcctgcct 1260
gacctcagcg tcttcagaa cctgcaagta atccggggac gaattctgca caatggcgcc 1320
35 tactcgctga ccctgcaagg gctgggcatc agctggctgg ggctgcgctc actgagggaa 1380
ctgggcagtg gactggccct catccaccat aacccccacc tctgcttctg gcacacggtg 1440
ccctgggacc agctctttcg gaaccgcgac caagctctgc tccacactgc caaccggcca 1500
gaggacgagt gtgtggcgga gggcctggcc tgcaccagc tgtgcgcccg agggcactgc 1560
tggggtccag ggcccaccca gtgtgtcaac tgcagccagt tccttcgggg ccaggagtg 1620
40 gtggaggaat gccgagtact gcaggggctc cccaggagat atgtgaatgc caggcactgt 1680
ttgccgtgcc accctgagtg tcagccccag aatggctcag tgacctgttt tggaccggag 1740
gctgaccagt tgtgtggcctg tgcccactat aaggaccctc ccttctgctg gcccgctgc 1800
cccagcggtg tgaacctga cctctctac atgcccactc ggaagtttcc agatgaggag 1860
ggcgcatgcc agccttgccc catcaactgc acccactcct gtgtggacct ggatgacaag 1920
45 ggctgccccg ccgagcagag agccagccct ctgacgtcca tctgtctctg ggtggttggc 1980
attctgctgg tctgtgtctt ggggtgtgtc tttgggatcc tcatcaagcg acggcagcag 2040
aagatccgga agtacacgat gcggagactg ctgcaggaaa cggagctggt ggagccgctg 2100
acacctagcg gagcgatgcc caaccaggcg cagatgcgga tctgaaaga gacggagctg 2160
aggaaggtga aggtgcttgg atctggcgct tttggcacag tctacaaggg catctggatc 2220
50 cctgatgggg agaattgtga aattccagtg gccatcaaag tgttgaggga aaacacatcc 2280
cccaaagcca acaaagaaat cttagacgaa gcatacgtga tggctggtgt gggctcccca 2340
tatgtctccc gccttctggg catctgcctg acatccacgg cgggaaaacc gcggacgcct gggctcccag 2400
atgccctatg gctgcctctt agaccatgct cgggaaaacc gctacctgga ggatgtgcgg 2460
gacctgctga actggtgtat gcagattgcc aaggggatga gctacctgga ggatgtgcgg 2520
45 ctctgtacaca gggacttggc cgctcggaac gtgctggtca agagtcccaa ccatgtcaaa 2580
attacagact tcgggctggc tcggctgctg gacattgacg agacagagta ccatgcagat 2640
gggggcaagg tgcccatcaa gtggatggcg ctggagtcca ttctccgccc gcgggttcacc 2700
55 caccagagtg atgtgtggag ttatgggtg actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc 2760
aaaccttacg atgggatccc agcccgggag atccctgacc tgctggaaaaa gggggagcgg 2820
ctgccccagc ccccatctg caccattgat gtctacatga tcatggtcaa atgttgatg 2880
60 attgactctg aatgtcggcc aagattccgg gagttggtgt ctgaattctc ccgcatggcc 2940
agggaccccc agcgctttgt ggtcatccag aatgaggact tggggccagc cagtcccttg 3000
gacagcacct tctaccgctc actgctggag gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct 3060

5 gagagagtatc tggtagcccca gcaggggttc ttctgtccag accctgcccc gggcgctggg 3120
 ggcattggtcc accacaggca ccgcagctca tctaccagga gtggcggtgg ggacctgaca 3180
 ctaggggctgg agccctctga agaggaggcc cccagggtctc cactggcacc ctccgaaggg 3240
 gctgggtccg atgtatttga tggtagacctg ggaatggggg cagccaaggg gctgcaaaagc 3300
 ctccccacac atgaccccag ccctctacag cggtagagtg aggaccccac agtacccttg 3360
 ccctctgaga ctgatggcta cgttgcccc ctagctgca gccccagcc tgaatatgtg 3420
 aaccagccag atgttcggcc ccagccccct tcgccccgag agggccctct gctgtctgcc 3480
 cgacctgtct gtgccactct ggaaagggcc aagactctct ccccagggaa gaatggggtc 3540
 gtcaaagacg tttttgcctt tgggggtgccc gtggagaacc ccgagtactt gacaccccag 3600
 10 ggaggagctg cccctcagcc ccaccctctc cctgccttca gccagcctt cgacaacctc 3660
 tattactggg accagagccc accagagcgg ggggctccac ccagcacctt caaagggaca 3720
 cctacggcag agaaccaga gtacctgggt ctggacgtgc cagtgtga 3768

15 <210> 53
 <211> 1986
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> ERBB3
 <310> XM006723

25 <400> 53
 atgcacaact tcagtgtttt ttccaatttg acaaccattg gaggcagaag cctctacaac 60
 cggggcttct cattgttgat catgaagaac ttgaatgtca catctctggg cttccgatcc 120
 ctgaaggaaa ttagtgctgg gcgtatctat ataagtgtcca ataggcagct ctgctaccac 180
 cactctttga actggaccaa ggtgcttcgg gggcctacgg aagagcgact agacatcaag 240
 cataatcggc cgccagaga ctgctgggca gagggcaaag tgtgtgacct actgtgtctc 300
 30 tctgggggat gctggggccc aggccttggt cagtgttctt cctgtcgaaa ttatagccga 360
 ggagggtgtc gtgtgaccca ctgcaacttt ctgaatgggg agcctcgaga atttgcccat 420
 gaggccgaat gcttctctc ccacccgaa tgccaaccca tggagggcac tgccacatgc 480
 aatggctcgg gctctgatac ttgtgtctca tgtgccatt ttcgagatgg gccccactgt 540
 gtgagcagct gccccatgg agtcctaggt gccaaaggcc caatctaca gtaccagat 600
 35 gttcagaatg aatgtcggcc ctgcatgag aactgcaccc aggggtgtaa aggaccagag 660
 cttcaagact gtttaggaca aactcgggt ctgacggca aaacctatct gacaattggc 720
 ttgacagtga tagcaggatt ggtagtgtt ttcatgatgc tggcgggcac ttttctctac 780
 tggcggtggc gccggattca gaataaaaagg gctatgaggc gatacttggg acgggggtgag 840
 agcatagagc ctctggaccc cagtgagaag gctaacaagg tcttggccag aatcttcaaa 900
 40 gagacagagc taaggaaagt taaagtgtt ggctcgggtg tctttggaac tgtgcacaaa 960
 ggagtgtgga tccttgaggg tgaatcaatc aagattccag tctgcattaa agtcattgag 1020
 gacaagagtg gacggcagag ttttcaagct gtgacagatc atatgtctgg cattggcagc 1080
 ctggaccatg ccacattgt aaggctgctg ggactatgcc cagggtcatc tctgcagctt 1140
 gtcactcaat atttgcctct gggttctctg ctggatcatg tgagacaaca ccggggggca 1200
 45 ctggggccac agctgctgct caactgggga gtacaaattg ccaagggaat gtactacctt 1260
 gaggaacatg gtatggtgca tagaaacctg gctgcccga acgtgctact caagtcaccc 1320
 agtcaggttc aggtggcaga ttttggtgtg gctgacctgc tgccctctga tgataagcag 1380
 ctgctataca gtgaggccaa gactccaatt aagtggatgg cccttgagag tatccacttt 1440
 gggaaataca cacaccagag tgatgtctgg agctatggtg tgacagtgtt ggagttgatg 1500
 50 accttcgggg cagagcccta tgcagggcta cgattggctg aagtaccaga cctgctagag 1560
 aaggggggagc ggttggcaca gccccagatc tgcacaattg atgtctacat ggtgatggtc 1620
 aagtgttga tgattgatga gaacattcgc ccaaccttta aagaactagc caatgagttc 1680
 accagatgg ccgagagccc accacgggat ctggtcataa agagagagag tgggcctgga 1740
 atagccctg ggccagagcc ccattggtctg acaacaaga agctagagga agtagagctg 1800
 55 gagccagaac tagacctaga cctagacttg gaagcagagg aggacaacct ggcaaccacc 1860
 aactggggt ccgcctcag cctaccagtt ggaacactta atcgccacg tgggagccag 1920
 agccttttaa gtccatcatc tggatacatg cccatgaacc agggtaactt tgggggttctt 1980
 ccttag 1986

60 <210> 54
 <211> 1437

<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> ERBB4
<310> XM002260

<400> 54
10 atgatgtacc tgggaagaaag acgactcgtt catcgggatt tggcagcccg taatgtctta 60
gtgaaatctc caaaccatgt gaaaatcaca gatttttggc tagccagact cttggaagga 120
gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgcaa ttaaatggat ggctctggag 180
tgtatacatt acaggaaatt caccatcag agtgacgtt ggagctatgg agttactata 240
tgggaactga tgacctttgg aggaaaacc tatgatggaa ttccaacgcg agaaatccct 300
gatttattag agaaaggaga acgtttgcct cagcctcca tctgcactat tgacgtttac 360
15 atgggtcatg tcaaatgttg gatgattgat gctgacagta gacctaaatt taagggaactg 420
gctgctgagt tttcaaggat ggctcgagac cctcaaagat acctagtatt tcagggtgat 480
gatcgtatga agcttcccag tccaaatgac agcaagttct ttcagaatct cttggatgaa 540
gaggatttgg aagatatgat ggatgctgag gactacttgg tccctcaggc tttcaacatc 600
ccacctccca tctatacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660
20 agccctcctc ctgcctacac ccccatgtca ggaaaccagt ttgtataccg agatggaggt 720
tttgctgctg aacaaggagt gtctgtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780
gctcctgttg cacagggtgc tactgctgag atttttgatg actcctgctg taatggcacc 840
ctacgcaagc cagtggcacc ccattgtcaa gaggacagta gcaccagag gtacagtgtc 900
gacccacccg tgtttgcccc agaacggagc ccacgaggag agctggatga ggaaggttac 960
25 atgactccta tgcgagacaa acccaaacia gaatacctga atccagtggg ggagaaccct 1020
tttgtttctc ggagaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataatcccga atatcacaat 1080
gcattcaatg gtccacccaa ggccgaggat gactatgtga atgagccact gtacctcaac 1140
acctttgcca acaccttggg aaaagctgag tactgaaga acaacatact gtcaatgcca 1200
gagaaggcca agaaagcgtt tgacaaccct gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260
30 agcacccttc agcaccaga ctacctgcag gactacagca caaaatattt ttataaacag 1320
aatgggcgga tccggcctat tgtggcagag aatcctgaat acctctctga gttctcctg 1380
aagccaggca ctgtgctgac gcctccacct tacagacacc ggaatactgt ggtgttaa 1437

35 <210> 55
<211> 627
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40 <300>
<302> FGF10
<310> NM004465

<400> 55
45 atgtggaaat ggatactgac acattgtgcc tcagcctttc cccacctgcc cggctgctgc 60
tgctgctgct ttttgttgc gttcttgggt tcttccgtcc ctgtcacctg ccaagccctt 120
ggtcaggaca tgggtgtcac agaggccacc aactcttctt cctcctcctt ctcctctcct 180
tccagcgcgg gaaggcatgt gcggagctac aatcaccttc aaggagatgt ccgctggaga 240
aagctattct ctttcaccaa gtactttctc aagattgaga agaacgggaa ggtcagcggg 300
50 accaagaagg agaactgccc gtacagcatc ctggagataa catcagtga aatcggagtt 360
gttgccgtca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa ggggaaactc 420
tatggctcaa aagaatttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaatatgga 480
tacaatacct atgcattcatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tgtggcattg 540
aatggaaaag gagctccaag gagaggacag aaaacacgaa ggaaaaaac ctctgctcac 600
55 tttcttccaa tgggtgtaca ctcatag
627

<210> 56
<211> 679
60 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF11
<310> XM008660

5 <400> 56
aatggcggcg ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgcg agccccgggg 60
cagccggccg gtgtcggcgc agcggcgcgt gtgtccccgc ggcaccaagt ccctttgcca 120
gaagcagctc ctcatcctgc tgtccaaggt gcgactgtgc ggggggcggc ccgcgcggcc 180
ggaccgcggc cgggagcctc agctcaaagg catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240
10 tttctacctc caggcgaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300
cttcacccac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360
gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgctc tacagtctgc cgcatttcac 420
agctgagtgt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480
tctctaccgc cagcgtcgtt ctggcggggc ctggtacctc ggcttgaca aggagggcca 540
15 ggtcatgaag ggaaaccgag ttaagaagac caaggcagct gccactttc tgcccaagct 600
cctggagggt gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtccccgagg cctccccctc 660
cagteccctc gccccctga 679

20 <210> 57
<211> 732
<212> DNA
<213> Homo sapiens

25 <300>
<302> FGF12
<310> NM021032

30 <400> 57
atggctgagg cgatagccag ctcccttgatc cggcagaagc ggcaggcgag ggagtccaac 60
agcgaccgag tgtcggcctc caagcgccgc tccagccccca gcaaagacgg gcgctccctg 120
tgcgagaggc acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaagagg 180
ccggtgaggc ggagaccaga accccagctc aaagggattg tgacaagggt attcagccag 240
cagggatact tcttcagat gcacccagat ggtaccattg atgggaccaa ggacgaaaac 300
35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggc catccaagga 360
gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatggt 420
ttcactccag aatgcaaatt caaggaatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480
tccacactgt accgccagca agaatacaggc cgagcttggt ttctgggact caataaagaa 540
ggtcaaatta tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600
40 aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccatcgctac atgaaattgg agaaaaacaa 660
gggcgttcaa ggaaaagttc tggaaacacca accatgaatg gaggcaaagt tgtgaatcaa 720
gattcaacat ag 732

45 <210> 58
<211> 738
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> FGF13
<310> XM010269

55 <400> 58
atggcggcgg ctatcgccag ctccgtcatc cgtcagaaga ggcaagcccg cgagcgcgag 60
aaatccaacg cctgcaagtg tgtcagcagc ccagcaaaag gcaagaccag ctgcaacaaa 120
aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcggct ccaagaagag gcgcagaaga 180
agaccagagc ctacagcttaa gggatatagt accaagctat acagccgaca aggctaccac 240
ttgcagctgc aggcggatgg aaccattgat ggcaccaaag atgaggacag cacttacact 300
60 ctgttttaacc tcatccctgt gggctctgca gtggtggcta tccaaggagt tcaaaccaag 360
ctgtacttgg caatgaacag tgaggggatac ttgtacacct cggaactttt cacacctgag 420
tgcaaatcca aagaatcagt gtttgaaaat tattatgtga catattcatc aatgatatac 480

cgtcagcagc agtcaggccg aggggtggtat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540
 aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600
 gtggccatgt acaaggagcc atcactgcac gatctcacgg agttctcccg atctggaagc 660
 gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggcgtgctga acggaggcaa atccatgagc 720
 5 cacaatgaat caacgtag 738

<210> 59
 <211> 624
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF16
 15 <310> NM003868

<400> 59
 atggcagagg tggggggcgt ctctgcctcc ttggactggg atctacacgg cttctcctcg 60
 tctctgggga acgtgccctt agctgactcc ccagggtttcc tgaacgagcg cctggggccaa 120
 20 atcgaggggg agctgcagcg tggctcaccg acagacttcg ccacactgaa ggggatcctg 180
 cggcgccgcc agctctactg ccgcaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcacg 240
 gtgcacggga cccgccacga ccacagccgc ttcggaatcc tggagtttat cagcctggct 300
 gtggggctga tcagcatccg gggagtggac tctggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360
 ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg ttttccggga acagtttgaa 420
 25 gaaaactggg acaacacctt tgctcaacc ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480
 tattacgtgg cctgaacaa agatggctca ccccgaggag gatacaggac taaacgacac 540
 cagaaattca ctacttttt acccaggcct gtagatcctt ctaagttgcc ctccatgtcc 600
 agagacctct ttcactatag gtaa 624

30 <210> 60
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> FGF17
 <310> XM005316

40 <400> 60
 atgggagccg cccgcctgct gcccacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60
 tgtcaaaactc agggggagaa tcacccgtct cctaatttta accagtacgt gagggaccag 120
 ggcgccatga ccgaccagct gagcaggcgg cagatccgcg agtaccact ctacagcagg 180
 45 accagtggca agcacgtgca ggtcaccggg cgtcgcatct ccgccaccgc cgaggacggc 240
 aacaagtttg ccaagctcat agtggagacg gacacgtttg gcagccgggt tcgcatcaaa 300
 ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gcaagctcat cgggaagccc 360
 agcgggaaga gcaaagactg cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420
 ttccagaacg cccggcacga gggctggttc atggccttca cgcggcaggg gcggccccgc 480
 caggttcccc gcagccgcca gaaccagcgc gagggccact tcatcaagcg cctctaccaa 540
 50 ggccagctgc ccttccccaa ccacgccgag aagcagaagc agttcgagtt tgtgggctcc 600
 gccccaccc gcccggaccaa gcgcacacgg cggccccagc ccctcacgta g 651

55 <210> 61
 <211> 624
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF18
 <310> AF075292

<400> 61
 atgtattcag cgccctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttctgct gctgtgcttc 60
 caggtacagg tgctggttgc cgaggagaac gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120
 acgcgggctc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180
 5 accagtggga aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgcccgcgg cgaggatggg 240
 gacaagtatg ccagctcct agtggagaca gacacctcgc gtagtcaagt ccggatcaag 300
 ggcaaggaga cggaattcta cctgtgcatg aaccgcaaag gcaagctcgt ggggaagccc 360
 gatggcacca gcaaggagtg tgtgttcac gagaaaggtt tggagaacaa ctacacggcc 420
 ctgatgtcgg ctaagtactc cggctggtac gtgggcttca ccaagaagg gggccgcgg 480
 10 aagggcccca agaccggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctacccaag 540
 gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgtcgg 600
 atccggccca cacaccctgc ctag 624

15 <210> 62
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF19
 <310> AF110400

25 <400> 62
 atgcggagcg ggtgtgtggt ggtccacgta tggatcctgg ccggcctctg gctggccgtg 60
 gccgggccc ccctcgctt ctccgacgcg gggccccacg tgcactacgg ctggggcgac 120
 cccatccgcc tgcggcacct gtacacctcc gggccccacg ggctctccag ctgcttcttg 180
 cgcatccgtg ccgacggcgt cgtggactgc gcgcggggcc agagcgcgca cagtttgctg 240
 gagatcaagg cagtgcgtct gcggaccgtg gccatcaagg gcgtgcacag cgtgcggtac 300
 30 ctctgcatgg gcgcccagcg caagatgcag gggctgcttc agtactcgga ggaagactgt 360
 gctttcgagg aggagatccg ccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcaccgc 420
 ctcccgtct ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggttttctt 480
 ccactctctc atttctgccc catgctgccc atggtcccag aggagcctga ggacctcagg 540
 ggccacttgg aatctgacat gttctcttcg ccctggaga ccgacagcat ggacctattt 600
 35 gggcttgta cggactgga ggccgtgagg agtcccagct ttgagaagta a 651

40 <210> 63
 <211> 468
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <400> 63
 atggctgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgaccg agaagtttaa tctgcctcca 60
 gggaattaca agaagcccaa actcctctac tgtagcaacg ggggccactt cctgaggatc 120
 cttccggatg gcacagtggg tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180
 ctcagtgcgg aaagcgtggg ggaggtgtat ataaagagta ccgagactgg ccagtacttg 240
 gccatggaca ccgacgggct ttatatacgc tcacagacac caaatgagga atgtttgttc 300
 ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatata ccaagaagca tgcagagaag 360
 50 aattggtttg ttggcctcaa gaagaatggg agctgcaaac gcggtcctcg gactcactat 420
 ggccagaaaag caatcttgtt tctccccctg ccagtctctt ctgattaa 468

55 <210> 64
 <211> 636
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF20
 <310> NM019851

<400> 64
atggctccct tagccgaagt cgggggcttt ctgggcggcc tggagggctt gggccagcag 60
gtgggttcgc atttcctgtt gcctcctgcc ggggagcggc cggcgtgctt gggcgagcgc 120
5 aggagcgcgg cggagcggag cggccgcggc gggccggggg ctgcgcagct ggcgcacctg 180
cacggcatcc tgcgccgccg gcagctctat tgccgcaccg gcttccacct gcagatcctg 240
cccagcggca gcgtgcaggg caccggcag gaccacagcc tcttcggtat cttggaattc 300
atcagtgtgg cagtgggact ggtcagtatt agaggtgtgg acagtggctt ctatcttggg 360
atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta cttccgaatg catcttttagg 420
gagcagtttg aagagaactg gtataacacc tattcatcta acatatataa acatggagac 480
10 actggccgca ggtattttgt ggcacttaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540
tccaagaggc atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagtt 600
ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

15 <210> 65
<211> 630
<212> DNA
<213> Homo sapiens

20 <300>
<302> FGF21
<310> XM009100

25 <400> 65
atggactcgg acgagaccgg gttcagacac tcaggactgt gggtttctgt gctggctgggt 60
cttctgctgg gagcctgccca ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120
ggggggccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg cccagcagac agaagcccac 180
ctggagatca gggaggatgg gacgggtggg ggcgctgctg accagagccc cgaaggtctc 240
ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaactc tgggagtcaa gacatccagg 300
30 ttctgtgcc agcggccaga tggggccctg tatggatcgc tccactttga ccctgaggcc 360
tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg tttaccagtc cgaagcccac 420
ggcctcccgc tgcacctgcc agggaacaag tccccacacc gggaccctgc accccgagga 480
ccagctcgtc tctgcccact accaggcctg cccccgcac tcccggagcc acccggaatc 540
ctggccccc agcccccga tgtgggctcc toggaccctc tgagcatggt gggaccttcc 600
35 cagggccgaa gccccagcta cgcttctga 630

40 <210> 66
<211> 513
<212> DNA
<213> Homo sapiens

45 <300>
<302> FGF22
<310> XM009271

50 <400> 66
atgcgcggcc gcctgtggct gggcctggcc tggctgctgc tggcgcgggc gccggacgcc 60
gcgggaaccc cgagcgcgtc gcggggaccg cgcagctacc cgcacctgga gggcgacgtg 120
cgctggcggc gcctcttctc ctccactcac ttcttctgct gcgtggatcc cggcgcccg 180
gtgcagggca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240
gtggcgctcg tggatcatca agcagtgtcc tcaggcttct acgtggccat gaaccgccg 300
ggcgcctctc actgggtcgc actctacacc gtggactgca ggttccggga gcgcacgaa 360
gagaacggcc acaacaccta cgcctcacag cgctggcgcc gcccgggcca gcccatgttc 420
55 ctggcgctgg acaggagggg ggggccccgg ccaggcggcc ggacgcggcg gtaccacctg 480
tccgcccact tctgcccgt cctggtctcc tga 513

60 <210> 67
<211> 621
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF4
<310> NM002007

5

<400> 67
atgtcggggc cggggacggc cgcggtagcg ctgctcccgg cggtcctgct ggccttgctg 60
gcgccctggg cggggccgagg gggcgccgcc gcacccactg caccacaacgg cacgctggag 120
gcccagctgg agcgccgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgccgggtg 180
10 gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcatc 240
aagcggctgc ggcggctcta ctgcaacgtg ggcacgcggt tccacctcca ggcgctcccc 300
gacggccgca tcggcgggcg gcacgcggac acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360
gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggccagcc ggttcttcgt ggccatgagc 420
agcaaggcca agctctatgg ctgcgccctt ttcaccgatg agtgacggt caaggagatt 480
15 ctcttcccca acaactacaa cgcctacgag tcctacaagt accccggcat gttcatcgcc 540
ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtg cgccaccat gaaggtcacc 600
catttcctcc ccaggctgtg a 621

20 <210> 68
<211> 597
<212> DNA
<213> Homo sapiens

25 <300>
<302> FGF6
<310> NM020996

<400> 68
30 atgtcccggg gagcaggacg tctgcagggc acgctgtggg ctctcgtctt cctaggcatc 60
ctagtgggca tgggtggtgcc ctgcgctgca ggcacccgtg ccaacaacac gctgctggac 120
tcgaggggct ggggcaccct gctgtccagg tctgcgcggg ggctagctgg agagattgcc 180
ggggtgaact gggaaagtgg ctatttgggt gggatcaagc ggagcggag gctctactgc 240
aacgtgggca tcggctttca cctccagggt ctccccgacg gccggatcag cgggaccac 300
35 gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tccactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360
tttgagtgga gaagtgcctt cttcggtgcc atgaacagta aaggaagatt gtacgcaacg 420
cccagcttcc aagaagaatg caagttcaga gaaaccctcc tgccaacaa ttacaatgcc 480
tacgagtcag acttgtagca agggacctac attgccctga gcaaatacgg acgggtaaag 540
cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597

40

<210> 69
<211> 150
<212> DNA
45 <213> Homo sapiens

<300>
<302> FGF7
<310> XM007559

50

<400> 69
atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60
aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120
tggaagctt tgtgcaaaat atacatataa 150

55

<210> 70
<211> 628
<212> DNA
60 <213> Homo sapiens

<300>

<302> FGF9

<310> XM007105

<400> 70

5 gatggctccc ttaggtgaag ttgggaacta tttcgggtgt caggatgcgg taccgtttgg 60
gaatgtgccc gtgttgccgg tggacagccc ggttttgtta agtgaccacc tgggtcagtc 120
cgaagcaggg gggctcccca ggggaccgcg agtcacggac ttggatcatt taaaggggat 180
tctcagggcg aggcagctat actgcaggac tggatttcac ttagaaatct tccccaatgg 240
tactatccag ggaaccagga aagaccacag ccgatttggc attctggaat ttatcagtat 300
10 agcagtgggc ctggtcagca ttcgaggcgt ggacagtggg ctctacctcg ggatgaatga 360
gaagggggag ctgtatggat cagaaaaact aaccaagag tgtgtattca gagaacagtt 420
cgaagaaaaac tggataata cgtactcacc aaacctatat aagcacgtgg aacttggaag 480
gcgatactat gttgcattaa ataaagatgg gaccccgaga gaagggacta ggactaaacg 540
gcaccagaaa ttcacacatt ttttacctag accagtggac cccgacaaag tacctgaact 600
15 gtataaggat attctaagcc aaagttga 628

<210> 71

<211> 2469

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGFR1

<310> NM000604

<400> 71

atgtggagct ggaagtgcct cctcttcttg gctgtgctgg tcacagccac actctgcacc 60
30 gctaggccgt ccccgacctt gcctgaacaa gccagccct ggggagcccc tgtggaagtg 120
gagtccttcc tgggtccacc cggtgacctg ctgcagcttc gctgtcggct gcgggacgat 180
gtgcagagca tcaactggct ggggacggg gtgcagctgg cggaaagcaa ccgcacccgc 240
atcacagggg aggagtgga ggtgcaggac tccgtgcccg cagactccgg cctctatgct 300
tgcgtaacca gcagccctc gggcagtgac accacctact tctccgtcaa tgtttcagat 360
gctctccctc cctcggagga tgatgatgat gatgatgact cctcttcaga ggagaaagaa 420
35 acagataaca ccaaaccaaa ccgatgccc gtagctccat attggacatc cccagaaaag 480
atggaagaaga aattgcatgc agtgccggct gccaaagacag tgaagtcaa atgcccttcc 540
agtgggaccc caaaccacc actgcgctgg ttgaaaaatg gcaagaatt caaacctgac 600
cacagaattg gaggtacaa ggtccgttat gccacctgga gcatcataat ggactctgtg 660
gtgccctctg acaagggcaa ctacacctgc attgtggaga atgagtacgg cagcatcaac 720
40 cacacatacc agctggatgt cgtggagcgg tccccctacc ggcccatcct gcaagcaggg 780
ttgcccgcca acaaaacagt ggccctgggt agcaacgtgg agttcatgtg taaggtgtac 840
agtgaaccgc agccgcacat ccagtggcta aagcacatcg aggtgaatgg gagcaagatt 900
ggccagaca acctgcctta tgtccagatc ttgaagactg ctggagttaa taccaccgac 960
45 aaagagatgg aggtgcttca cttaagaaat gtctcctttg aggacgcagg ggagtatacg 1020
tgcttgccgg gtaactctat cggactctcc catcactctg catggttgac cgttctggaa 1080
gccctggaag agaggccggc agtgatgacc tcgccctgt acctggagat catcatctat 1140
tgcacagggg ccttcctcat ctctgcacg gtggggtcgg tcacgtcta caagatgaag 1200
agtggtaacca agaagagtga cttccacagc cagatggctg tgcacaagct ggccaagagc 1260
atccctctgc gcagacaggt aacagtgtct gctgactcca gtgcatccat gaactctggg 1320
50 gttcttctgg ttcggccatc acggtctctc tccagtggga ctcccatgct agcaggggtc 1380
tctgagtatg agcttccga agacctcgc tgggagctgc ctccggacag actggtctta 1440
ggcaaacccc tgggagaggg ctgctttggg caggtgggtg tggcagaggc tatcgggctg 1500
gacaaggaca aacccaaccg tgtgacaaaa gtggctgtga agatgttgaa gtcggacgca 1560
acagagaaag acttgcaga cctgatctca gaaatggaga tgatgaagat gatcgggaag 1620
55 cataagaata tcataaacct gctgggggccc tgcacgcagg atggtccctt gtatgtcatc 1680
gtggagtatg cctccaaggg caacctgcgg gactacctgc aggcccgagg gcccccaggg 1740
ctggaatact gctacaaccc cagccacacg ccagaggagc agctctcctc caaggacctg 1800
gtgtcctgcg cctaccaggt ggcccgaggc atggagtatc tggcctccaa gaagtgcata 1860
caccgagacc tggcagccag gaatgtcctg gtgacagagg acaatgtgat gaagatgaca 1920
60 gactttggcc tcgcacggga cattcaccac atcgactact ataaaaagac aaccaacggc 1980
cgactgctg tgaagtggat ggcacccgag gcattatttg accggatcta cccccaccag 2040
agtgatgtgt ggtctttcgg ggtgctcctg tgggagatct tcactctggg cggctcccca 2100

5 taccgccgtg tgccctgtgga ggaacttttc aagctgctga aggaggggtca ccgcatggac 2160
 aagcccagta actgcaccaa cgagctgtac atgatgatgc gggactgctg gcatgcagtg 2220
 ccctcacaga gaccacacct caagcagctg gtggaagacc tggaccgcat cgtggccttg 2280
 acctccaacc aggagtacct ggacctgtcc atgcccctgg accagtactc cccagccttt 2340
 cccgacaccc ggagctctac gtgctcctca ggggaggatt ccgtcttctc tcatgagccg 2400
 ctgcccgagg agccctgcct gccccgacac ccagcccagc ttgccaatgg cggactcaaa 2460
 cgccgctga 2469

10 <210> 72
 <211> 2409
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> FGFR4
 <310> XM003910

20 <400> 72
 atgcccgtgc tgctggccct gttgggggtc ctgctgagtg tgccctgggccc tccagtcttg 60
 tccctggagg cctctgagga agtggagctt gagccctgcc tggctcccag cctggagcag 120
 caagagcagg agctgacagt agcccttggg cagcctgtgc ggtgtgctg tgggcccggc 180
 gagcgtggtg gccactggta caaggagggc agtcgcctgg cacctgctgg ccgtgtacgg 240
 ggctggaggg gccgcctaga gattgccagc ttcttacctg aggatgctgg ccgtacctc 300
 25 tgccctggcac gaggtcccat gatcgtcctg cagaatctca ccttgattac aggtgactcc 360
 ttgacctcca gcaacgatga tgaggacccc aagtcccata gggacctctc gaataggcac 420
 agttaccccc agcaagcacc ctactggaca cacccccagc gcatggagaa gaaactgcat 480
 gcagtacctg cggggaacac cgtcaagtcc cgtgtgccag ctgcaggcaa cccacgccc 540
 accatccgct ggcttaagga tggacaggcc tttcatgggg agaaccgcat tggaggcatt 600
 30 cggctgcgcc atcagcactg gattctcgtg atggagagcg tgggtgccctc ggaccgccc 660
 acatacacct gcctggtaga gaacgctgtg ggcagcatcc gttataacta cctgctagat 720
 gtgctggagc ggtcccccga cccggcccctg ctcagggcgg ggctcccggc caacaccaca 780
 gccgtggtgg gcagcgacgt ggagctcgtg tgcaagggtg acagcgatgc ccagccccac 840
 atccagtggc tgaagcacat cgtcatcaac ggcagcagct tcggagccga cggtttcccc 900
 35 tatgtgcaag tcctaaagac tgcagacatc aatagctcag aggtggaggt cctgtacctg 960
 cggaacgtgt cagccgagga cgcaggcgag tacacctgcc tcgcaggcaa ttccatcggc 1020
 ctctcctacc agtctgcctg gctcacggtg ctgcccagag aggaccccac atggaccgca 1080
 gcagcgcccc aggccaggta tacggacatc atcctgtacg cgtcgggctc cctggccttg 1140
 gctgtgctcc tgctgtctggc caggctgtat cgagggcagg cgctccacgg ccggcacccc 1200
 40 cgcgcgcccc ccactgtgca gaagctctcc cgcttcccctc tggcccagaca gttctccctg 1260
 gagtcaggct cttccggcaa gtcaagctca tccctggtag gaggcgtgcg tctctcctcc 1320
 agcggccccc ccttgctcgc cggcctcgtg agtctagatc tacctctcga cccactatgg 1380
 gaggttcccc gggacaggct ggtgcttggg aagcccctag gcgagggtg ctttggccag 1440
 gtagtacgtg cagaggcctt tggcatggac cctgcccggc ctgaccaagc cagcactgtg 1500
 45 gccgtcaaga tgctcaaaga caacgcctct gacaaggacc tggccgacct ggtctcggag 1560
 atggagggtga tgaagctgat cggccgacac aagaacatca tcaacctgct tgggtgtctg 1620
 acccaggaag ggcctctgta cgtgatcgtg gactgcccgc ccaagggaaa cctgcgggag 1680
 ttcctgcggg cccggcgccc cccaggcccc gacctcagcc ccgacggtcc tcggagcagt 1740
 gaggggcccgc tctccttccc agtccctggtc tccctgcgcct accaggtggc ccgaggcatg 1800
 50 cagtatctgg agtcccggaa gtgtatccac cgggacctgg ctgcccgcaa tgtgctggtg 1860
 actgaggaca atgtgatgaa gattgctgac tttgggctgg cccgcggcgt ccaccacatt 1920
 gactactata agaaaaccag caacggccgc ctgcctgtga agtggatggc gcccgaggcc 1980
 ttggttgacc ggggtgtacac acaccagagt gacgtgtggt cttttgggat cctgctatgg 2040
 gagatcttca cctcggggg ctcccgtat cctggcatcc cgggtggagga gctgttctcg 2100
 55 ctgctgcggg agggacatcg gatggaccga ccccccact gccccccaga gctgtacggg 2160
 ctgatgcgtg agtgctggca cgcagcgcct tcccagaggc ctaccttcaa gcagctggtg 2220
 gaggcgctgg acaaggctct gctggccgtc tctgaggagt acctcgacct ccgcctgacc 2280
 ttcggacctt attccccctc tgggtggggac gccagcagca cctgctcctc cagcgattct 2340
 gtcttcagcc acgacccccct gccattggga tccagctcct tccccttcgg gtctgggggtg 2400
 60 cagacatga 2409

<210> 73
 <211> 1695
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5

<300>
 <302> MT2MMP
 <310> D86331

10

<400> 73
 atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtga agccaacctg 60
 cggcggcgctc ggaagcgcta cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccatctgacc 120
 tttagcatcc agaactacac ggagaagttg ggctgggtacc actcgatgga ggcgggtgcgc 180
 agggccttcc gcgtgtggga gcaggccacg cccctgggtct tccaggaggt gccctatgag 240
 15 gacatccggc tgccggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300
 cacggcgaca gctcgccgtt tgatggcacc ggtggctttc tggcccacgc ctatttccct 360
 ggccccggcc taggcgggga caccattttt gacgcagatg agccctggac cttctccagc 420
 actgacctgc atggaaacaa cctcttcctg gtggcagtg atgagctgg ccacgcgctg 480
 gggctggagc actccagcaa ccccaatgcc atcatggcg cgttctacca gtggaaggac 540
 20 gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacggtacc 600
 ccagacggtc agccacagcc taccagcct ctcccactg tgacgccacg gcggccaggc 660
 cggcctgacc accggccgcc cggcctccc cagccaccac ccccagggtg gaagccagg 720
 cgcccccaa agccgggccc ccagtcacg ccccgagcca cagagcgcc cgaccagtat 780
 ggccccaa tctgcgacgg ggactttgac acagtggcca tgcttcgagg ggagatgttc 840
 25 gtgttcaagg gccgctggtt ctggcgagtc cggcacaacc gcgtcctgga caactatccc 900
 atgcccctcg ggcacttctg gcgtgggtctg cccgggtgaca tcagtgtctg ctacgagcgc 960
 caagacggtc gttttgtctt tttcaaagg gaccgtact ggctctttcg agaagcgaac 1020
 ctggagcccg gctaccaca gccgctgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080
 attgacacgg ccatctggtg ggagccaca ggccacacct tcttcttcca agaggacagg 1140
 30 tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccccaa gcccacagt 1200
 gtctggcagg ggatccctgc ctcccctaaa ggggccttcc tgagcaatga cgcagcctac 1260
 acctacttct acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgct gcggtggag 1320
 cccggctacc ccaagtccat cctgcgggac ttcattgggt gccaggagca cgtggagcca 1380
 35 ggcccccgat ggcccgacgt ggccccggcc cccttcaacc cccacggggg tgcagagccc 1440
 gggggcgaca gcgcagagg cgacgtgggg gatggggatg gggactttgg ggccggggtc 1500
 aacaaggaca ggggcagccg cgtgggtggg cagatggagg aggtggcac gacggtgaac 1560
 gtgggtgatg tgctgggtgc actgctgctg ctgctctcgg tcctgggct caccctacgcg 1620
 ctggtgcaga tgcagcgcaa gggcgccca cgtgtcctgc tttactgcaa gcgctcgtg 1680
 40 caggagtggg tctga 1695

<210> 74
 <211> 1824
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45

<300>
 <302> MT3MMP
 <310> D85511

50

<400> 74
 atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tcgtgcatca ttcgggggtg 60
 tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120
 55 ttcaatgtgg aggtttggtt acaaaagtac ggctaccttc caccgactga cccagaatg 180
 tcagtgtcgc gctctgcaga gaccatgcag tctgcctag ctgccatgca gcagttctat 240
 ggcattaaca tgacaggaaa agtggacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
 tgggtgttac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgtcg aaagcgatat 360
 gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
 60 ccaaaagtag gagaccctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
 aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt ccctacagt aattagaaaa tggcaaacgt 540
 gatgtggata taaccattat ttttgcattt ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600
 ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttcctcggac caggaattgg aggagatacc 660

```

cattttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
tttctttag cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
gatgatttac agggcatcca gaagatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
5 agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggtgaccc aaggaaaaat 960
gacaggccaa aaocctctcg gcctccaacc ggcagaccct cctatcccg agccaaaccc 1020
aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
10 gggaattttg tgttctttaa aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
cctggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggatttgat 1320
tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380
agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
aaagggatcc ctgaatctcc tcaggagga tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
15 ttctacaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560
tatccaagat ccattcctca ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
gaaggacaca ccccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgtattg 1740
gtttacactg tgttccagtt caaggagaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
20 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

```

```

<210> 75
<211> 1818
25 <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

<300>
<302> MT4MMP
30 <310> AB021225

```

```

<400> 75
atgcccgcgc gcgcagcccg gggacccggc ccgcgcgcgc caggcccgcg actctcgcgg 60
ctgccgctgc tgcgcgtgcc gctgctgctg ctgctggcgc tggggacccg cgggggctgc 120
35 gccgcgcgcg aaccgcgcgc gcgcgcgcgc gacctcagcc tgggagtgga gtggctaagc 180
aggttcgggt acctgcccc ggctgacccc acaacagggc agctgcagac gcaagaggag 240
ctgtctaagg ccatacacgc catgcagcag tttggtggcc tggaggccac cggcatctcg 300
gacgaggcca cctggccct gatgaaaacc ccacgtgct cctgccaga cctccctgtc 360
ctgacccagg ctgcgaggag acgccaggct ccagcccca ccaagtggaa caagaggaa 420
40 ctgtcgtgga ggggtccggac gttcccacgc gactcaccac tggggcacga cacggtgctg 480
gcaactcatg actacgccct caaggctctg agcgcattg cgcacctgaa cttccacgag 540
gtggcgggca gcaaccgcca catccagatc gacttctcca aggcgcacca taacgcagcc 600
taccctctcg acgcccgcgc gacccgtgcc cagccttct tccccggcca ccaccacac 660
gccgggtaca cccactttaa ccatgacgag gcctggacct tccgctctc ggatgccac 720
45 gggatggacc tgtttgcagt ggctgtccac gagtttggcc acgccattgg gtaagccat 780
gtggccgctg cacactccat catgcggccg tactaccagg gcccggtggg tgacccgctg 840
cgctacgggc tccccacga ggacaagggt cgcgtctggc agctgtacgg tgtgcgggag 900
tctgtgtctc ccacggcgca gcccgaggag cctccccctg tgcggagcc ccagacaa 960
cggtccagcg ccccgcccag gaaggacgtg cccacagat gcagcactca ctttgacgcg 1020
50 gtggcccaga tccggggtga agctttcttc ttcaaaggca agtacttctg gcggtgacg 1080
cgggaccggc acctggtgtc cctgcagccg gcacagatgc accgcttctg gcggggcctg 1140
ccgctgcacc tggacagcgt ggacgcccgt tacgagcgca ccagcgacca caagatcgtc 1200
ttctttaaag gagacaggta ctgggtgttc aaggacaata acgtagagga aggataccc 1260
cgccccgtct ccgacttcag cctccgcct cgcggcatcg acgtgcctt ctccgtggcg 1320
55 cacaatgaca ggacttattt ctttaaggac cagctgtact ggcgctacga tgaccacacg 1380
aggcacatgg accccggcta ccccgcccag agccccctgt ggaggggtgt cccagcacg 1440
ctggacgacg ccatgcgctg gtccgacggt gcctcctact tcttccgtgg ccaggagtac 1500
tggaaagtgc tggatggcga gctggaggtg gcacccgggt acccacagtc cacggcccg 1560
gactggctgg tgtgtggaga ctccagggc gatggatctg tggctgcggg cgtggacgcg 1620
60 gcagaggggc cccgcgcccc tccaggacaa catgaccaga gccgctcgga ggacgggtac 1680
gaggtctgct catgcacctc tggggcatcc tctcccccg gggcccagc cccactggtg 1740
gctgccacca tgcgtgctgt gctgcgcgca ctgtcaccag gcgcctgtg gacagcgcc 1800

```

caggccctga cgctatga

1818

5 <210> 76
<211> 1938
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> MT5MMP
<310> AB021227

<400> 76
15 atgccgagga gccggggcgg ccgcgcgcgg ccggggccgc cgcgcgcgc gccgcgcgcg 60
ggccaggccc cgcgctggag ccgctggcgg gtccctgggc ggctgctgct gctgctgctg 120
cccgcgctct gctgctctcc gggcgcgcgg cgggcgcgcgg cggcgcgcgg gggggcaggg 180
aaccgggcag cgggtggcgg ggcggtggcg cgggcggacg aggcggaggc gcccttcgcc 240
gggcagaact gggttaaagtc ctatggctat ctgcttcctt atgactcacg ggcatctgctg 300
ctgactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacggggtc 360
20 ccggtcaccg gtgtgttggg tcagacaacg atcgagtggg tgaagaaacc ccgatgtggt 420
gtccctgatc acccccactt aagccgtagg cggagaaaca agcgtatgc cctgactgga 480
cagaagtggg ggcaaaaaca catcacctac agcattcaca actatacccc aaaagtgggt 540
gagctagaca cgcggaaagc tattcgccag gctttcgatg tgtggcagaa ggtgacccca 600
ctgacctttg aagaggtgcc ataccatgag atcaaaagtg accggaagga ggcagacatc 660
25 atgatctttt ttgcttctgg ttcccatggc gacagctccc catttgatgg agaaggggga 720
ttcctggccc atgcctactt ccttgggcca gggattggag gagacacca ctttgactcc 780
gatgagccat ggacgctagg aaacgccaac catgacggga acgacctctt cctgggtggct 840
gtgcatgagc tggggccacgc gctgggactg gagcactcca gcgaccccag cgccatcatg 900
gcgccccttct accagtacat ggagacgcac aacttcaagc tgccccagga cgatctccag 960
30 ggcattccaga agatctatgg acccccagcc gagcctctgg agcccacaag gccactccct 1020
acactccccg tccgcaggat ccactcacca tcggagagga aacacgagcg ccagcccagg 1080
ccccctcggc cgcccctcgg ggacgggcca tccacaccag gcaccaaacc caacatctgt 1140
gacggcaact tcaacacagt ggccctcttc cggggcgaga tgtttgtctt taaggatcgc 1200
tgggttctggc gtctgcgcaa taaccgagtg caggagggct accccatgca gatcgagcag 1260
35 ttctggaagg gcctgcctgc ccgcatcgac gcagcctatg aaagggccga tgggagattt 1320
gtcttcttca aaggtgacaa gtattgggtg tttaaggagg tgacggtgga gcctgggtac 1380
ccccacagcc tgggggagct gggcagctgt ttgccccgtg aaggcattga cacagctctg 1440
cgctgggaac ctgtgggcaa gacctacttt ttcaaaaggcg agcggtagtg gcgctacagc 1500
gaggagcggc gggccacgga ccctggctac cctaagccca tcaccgtgtg gaagggcatc 1560
40 ccacaggctc ccaaggagc cttcatcagc aaggaaggat attacaccta tttctacaag 1620
ggccgggact actggaagtt tgacaaccag aaactgagcg tggagccagg ctaccgcgcg 1680
aacatcctgc gtgactggat gggctgcaac cagaaggagg tggagcggcg gaaggagcgg 1740
cggctgcccc aggacgacgt ggacatcatg ctgacccatc acgatgtgcc gggctccgtg 1800
aacgccgtgg ccgtggtcat cccctgcacg ctgtccctct gcacccgtgt gctgggtctac 1860
45 accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagcctg tcacctacta taagcggcca 1920
gtccaggaat ggggtgtga 1938

50 <210> 77
<211> 1689
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <300>
<302> MT6MMP
<310> AJ27137

<400> 77
60 atgcccgtgc ggctccggct tctggcgtgc ctgcttctgc tgetggcacc gccgcgcgcg 60
gccccgaagc cctcggcgca ggacgtgagc ctgggcgtgg actggctgac tcgctatggt 120
tacctgccgc cccccaccc tgcccaggcc cagctgcaga gccctgagaa gttgcgcgat 180
gccatcaaaag tcatgcagag gttcgcgggg ctgccggaga ccggccgcac ggacccaggg 240

5 acagtggcca ccatgcgtaa gcccgcgtgc tccctgcctg acgtgctggg ggtggcgggg 300
 ctggtcaggc ggcgtcgccg gtacgctctg agcggcagcg tgtggaagaa gcgaacctg 360
 acatggaggg tacgttcctt ccccgagagc tcccagctga gccaggagac cgtgcgggtc 420
 ctcagtagct atgcctgat ggcctggggc atggagtcag gcctcactat tcatgaggtg 480
 gattcccccc agggccagga gcccgcacatc ctcatcgact ttgcccgcgc cttccaccag 540
 gacagctacc ccttcgacgg gttggggggc accctagccc atgccttctt ccctggggag 600
 caccatctt cgggggacac tcaactttgac gatgaggaga cctggacttt tgggtcaaaa 660
 gacggcgagg ggaccgacct gtttgccgtg gctgtccatg agtttgcca cggcctgggc 720
 ctgggcccact cctcagcccc caactccatt atgaggccct tctaccaggg tccggtgggc 780
 10 gaccctgaca agtaccgcct gtctcaggat gaccgcgatg gcctgcagca actctatggg 840
 aaggcgcccc aaaccccata tgacaagccc acaaggaaac ccctggctcc tccgccccag 900
 cccccggcct cgcccacaca cagcccatcc ttcccatcc ctgacgatg tgagggcaat 960
 tttgacgcca tcgccaacat ccgaggggaa actttcttct tcaaaggccc ctggttcttg 1020
 cgcctccagc cctccggaca gctgggtgtcc ccgcgacccg cacggctgca ccgcttcttg 1080
 15 gaggggtgtg ccgcccagggt gaggggtgtg caggccgcct atgctcggca ccgagacggc 1140
 cgaatcctcc tcttttagcgg gcccagttc tgggtgttcc aggaccggca gctggagggc 1200
 ggggcgcggc cgtcacgga gctggggctg ccccgggag aggaggtgga cgccgtgttc 1260
 tcgtggccac agaacgggaa gacctacctg gtccgcggcc ggcagtactg gcgtacgac 1320
 gaggcggcgg ccgccccgga ccccggttac cctcgcgacc tgagcctctg ggaaggcgcg 1380
 20 cccccctccc ctgacgatgt caccgtcagc aacgcagggt acacctactt cttcaagggc 1440
 gccactact ggcgcttccc caagaacagc atcaagaccg agccggacgc cccccagccc 1500
 atggggccca actggctgga ctgccccgcc ccgagctctg gtccccgcgc cccagggccc 1560
 cccaaagcga cccccgtgtc cgaaacctgc gattgtcagt gcgagctcaa ccaggccgca 1620
 ggacgttggc ctgctcccat cccgctgtct ctcttgcccc tgctgggtggg ggggtgtagc 1680
 25 tcccgtga 1689

<210> 78
 <211> 1749
 30 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MTMP
 35 <310> X90925

<400> 78
 atgtctccc ccccaagacc ctccgctgtg tccctgctcc ccctgctcac gctcgccacc 60
 gcgctcgct cctcgggtc ggcccaaagc agcagcttca gcccgaagc ctgggtacag 120
 40 caatatggct acctgcctcc cggggaccta cgtaccaca cacagcgtc accccagtca 180
 ctctcagcgg ccatcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240
 gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttcaga caagtgtggg 300
 gctagatca aggccaatgt tcgaaggaa cgctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360
 cataatgaaa tcaactttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcca gtatgccaca 420
 45 tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgcttcgcg 480
 gaggtgccct atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggcgcacat catgatcttc 540
 tttgcgagg gcttccatgg cgacagcagc cccttcgatg gtgaggggcg cttcctggcc 600
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacacc actttgactc tgccgagcct 660
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tccctgggtg tgtgcacgag 720
 50 ctgggcccag cctcggggct cgagcattcc agtgaccct cggccatcat ggcacccttt 780
 taccagtggg tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccc gggcatccag 840
 caactttatg ggggtgagtc aggggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
 tcccggcctt ctgttcttga taaacccaaa aacccacat atgggcccac catctgtgac 960
 gggaaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020
 55 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgtg gatggatacc caatgcccac tggccagttc 1080
 tggcggggcc tgccctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaattcgtc 1140
 ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggtaccccc 1200
 aagcacatta aggagctggg ccgaggggct cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260
 tggatgcccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
 60 gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380
 gagtctccca gagggtcatt catgggcagc gatgaagtct tcaactactt ctacaagggg 1440
 aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta cccaagcca 1500

gccctgaggg actggatggg ctgcccacg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggagggcg gcggggcggt gagcgcggt 1620
 gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cgggtggcct tgcagtcttc 1680
 5 ttcttcagac gccatggggac ccccaggcga ctgctctact gccagcggtc cctgctggac 1740
 aaggtctga 1749

<210> 79
 <211> 744
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF1
 15 <310> XM003647

<400> 79
 atggcgcgcg ccacgctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
 20 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
 aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcatct tcggcctcaa gaagcgcagg 180
 ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtaccca gggttatatt caggcaaggc 240
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtga 360
 25 acagggttgt atatagccat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420
 cctgaatgca agtttaaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
 ttggaagtgg ccagtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
 30 cctgggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

<210> 80
 <211> 468
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF2
 40 <310> NM002006

<400> 80
 atggcagccg ggagcatcac cacgctgccc gccttgcccc aggatggcgg cagcggcgcc 60
 45 ttcccgcccg gccacttcaa ggaccccaag cggctgtact gcaaaaacgg gggcttcttc 120
 ctgcgcatcc accccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180
 aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgctaac 240
 cgttacctgg ctatgaagga agatggaaga ttactggctt ctaaatgtgt tacggatgag 300
 tgtttctttt ttgaacgatt ggaatctaat aactacaata cttaccggtc aaggaaatac 360
 50 accagttggt atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttggatc caaaacagga 420
 cctgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

<210> 81
 <211> 756
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF23
 60 <310> NM020638

<400> 81

5 atgtttggggg cccgcctcag gctctgggtc tgtgccttgt gcagcgtctg cagcatgagc 60
 gtccttcagag cctatcccaa tgccctccca ctgctcggct ccagctgggg tggcctgac 120
 cacctgtaca cagccacagc caggaacagc taccacctgc agatccacaa gaatggccat 180
 gtggatggcg caccatca gaccatctac agtgccctga tgatcagatc agaggatgct 240
 ggctttgtgg tgattacagg tgtgatgagc agaagatacc tctgcatgga tttcagaggc 300
 aacatttttg gatcacacta tttcgaccgg gagaactgca ggttccaaca ccagacgctg 360
 gaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagtatcact tcctggtcag tctgggcccg 420
 gcgaagagag ccttctgcc aggcataaac ccaccccggt actccagtt cctgtcccgg 480
 aggaacgaga tccccctaat tcacttcaac acccccatat cacggcggca caccgggagc 540
 10 gccgaggacg actcggagcg ggacccctg aacgtgctga agccccgggc ccggatgacc 600
 ccggcccccgg cctcctgttc acaggagctc ccgagcgccg aggacaacag cccgatggcc 660
 agtgacccat taggggtggg caggggcccgt cgagtgaaca cgacgctgg gggaacgggc 720
 ccggaaggct gccgcccctt cgccaagttc atctag 756

15 <210> 82
 <211> 720
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF3
 <310> NM005247

25 <400> 82
 atgggcctaa tctggctgct actgctcagc ctgctggagc ccggtgggc cgcagcgggc 60
 cctggggcgc gggtgcggcg cgatgcgggc ggccgtggcg gcgtctacga gcaccttggc 120
 ggggcccggc ggccgcgcaa gctctactgc gccacgaagt accacctcca gctgcacccg 180
 agcggccgag tcaacggcag cctggagaac agcgcctaca gtattttgga gataacggca 240
 30 gtggaggtgg gcattgtggc catcaggggt ctcttctccg ggcggtacct ggccatgaac 300
 aagaggggac gactctatgc ttcggagcac tacagcgccg agtgcgagtt tgtggagcgg 360
 atccacgagc tgggctataa tacgtatgcc tcccggctgt accggacggt gtctagtacg 420
 cctggggccc gccggcagcc cagcgccgag agactgtggg acgtgtctgt gaacggcaag 480
 ggccggcccc gcaggggctt caagaccgac cgcacacaga agtcctccct gttcctgccc 540
 35 cgcgctgctg accacaggga ccacgagatg gtgcggcagc tacagagtgg gctgcccaga 600
 cccctggtta aggggtcca gcccgcagcg cggcggcaga agcagagccc ggataacctg 660
 gagccctctc acgttcaggc ttcgagactg ggctcccagc tggaggccag tgcgcactag 720

40 <210> 83
 <211> 807
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> FGF5
 <310> NM004464

50 <400> 83
 atgagcttgt ccttctcct cctcctcttc ttcagccacc tgatcctcag cgctgggct 60
 cacggggaga agcgtctcgc ccccaaaggg caaccgggac ccgctgccac tgataggaac 120
 cctataggct ccagcagcag acagagcagc agtagcgcta tgtcttctc ttctgctcc 180
 tcctcccccg cagcttctct gggcagccaa ggaagtggct tggagcagag cagtttccag 240
 tggagccctt cggggcgccg gaccggcagc ctctactgca gagtgggcat cggtttccat 300
 55 ctgcagatct acccgatgg caaagtcaat ggatcccacg aagccaatat gttaagtgtt 360
 ttggaaatat ttgctgtgtc tcaggggatt gtaggaatac gaggagtttt cagcaacaaa 420
 ttttttagcga tgtcaaaaaa aggaaaactc catgcaagtg ccaagttcac agatgactgc 480
 aagttcaggg agcgttttca agaaaatagc tataatacct atgcctcagc aatacataga 540
 actgaaaaaa cagggcggga gtggtatgtt gccctgaata aaagaggaaa agccaaacga 600
 60 ggggtgcagc cccgggttaa accccagcat atctctaccc attttcttcc aagattcaag 660
 cagtcggagc agccagaact ttctttcacg gttactgttc ctgaaaagaa aaatccacct 720
 agccctatca agtcaaagat tcccccttct gcacctcgga aaaataccaa ctcagtgaag 780

tacagactca agtttcgctt tggataa

807

5 <210> 84
 <211> 649
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

10 <300>
 <302> FGF8
 <310> NM006119

<400> 84
 15 atgggcagcc cccgctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgctggt cctctgcctc 60
 caagcccagg taactgttca gtcctcacct aatttttacac agcatgtgag ggagcagagc 120
 ctggtgacgg atcagctcag ccgcccgcctc atccggacct accaactcta cagccgcacc 180
 agcgggaagc acgtgcaggc cctggccaac aagcgcacat acgcatggc agaggacggc 240
 gaccccttcg caaagctcat cgtggagacg gacacctttg gaagcagagt tcgagtcgca 300
 ggagccgaga cgggcctcta catctgcatg aacaagaagg ggaagctgat cgccaagagc 360
 20 aacggcaaaag gcaaggactg cgtcttcacg gagattgtgc tggagaacaa ctacacagcg 420
 ctgcagaatg ccaagtacga gggctgggtac atggccttca cccgcaaggg ccggccccgc 480
 aagggctcca agacgcgga gcaccagcgt gaggtccact tcatgaagcg gctgcccccg 540
 ggccaccaca ccaccgagca gagcctgcgc ttcgagttcc tcaactaccc gcccttcacg 600
 cgcagcctgc gcggcagcca gaggacttgg gccccggaac cccgatagg 649

30 <210> 85
 <211> 2466
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> FGFR2
 <310> NM000141

<400> 85
 40 atggtcagct ggggtcggtt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60
 gcccgcccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagagggtg 180
 cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggg gcacttgggg 240
 cccaacaata ggacagtgtc tattggggag tacttgaga taaagggcgc cagcctaga 300
 gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaac ttggtacttc 360
 atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc aagagagcac cactactggac caacacagaa 480
 45 gaagattttg tcagtgaaga cagtaacaac aagagagcac cactactggac caacacagaa 480
 aagatggaaa agcgggtcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcca 540
 gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
 gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660
 gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtggtgg agaataata cgggtccatc 720
 50 aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatcgctc accggcccat cctccaagcc 780
 ggactgccgg caaatgcctc cacagtgtgc ggaggagacg tagagtttgt ctgcaagggtt 840
 tacagtgtatg cccagcccca catccagtgg atcaagcagc tggaaaagaa cggcagtaaa 900
 tacgggcccc acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgccggtgt taacaccacg 960
 gacaaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaactt ttgaggacgc tggggaatat 1020
 55 acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg 1080
 ccagcgcttg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt 1140
 tactgcatag gggctcttct aatcgctgt atggtggtaa cagtcacct gtgccgaatg 1200
 aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgaccaa 1260
 cgtatcccc tgcgagagca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc 1320
 60 aacacccccg tgggtaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380
 gcaggggtct ccgagtatga acttcagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440
 ctgacactgg gcaagccctt gggagaaggt tgcttggggc aagtgtcat ggcggaagca 1500
 gtgggaattg acaaagacaa gcccaaggag gcggtcaccg tggccgtgaa gatgttgaaa 1560

gatgatgccacagagaaagacctttctgatctggtgtcagagatggagatgatgaagatg1620
attgggaaacacaagaatatcataaatcttcttggagcctgcacacagga tgggcctctc1680
tatgtcatagttagtatgtctctctaaaggcaacctccgag aatacctccg agcccggagg1740
ccaccggggtggagtactctatgacatt aaccgtgttcctgaggagca gatgaccttc1800
5 aaggacttgggtcatgcacctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa1860
aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg1920
aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc1980
accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac2040
actcatcagagtgtatgtctgtccttcggggtgttaatgt gggagatctt cactttaggg2100
10 ggctcgccct acccagggat tcccgtggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac2160
agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg2220
catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgatt2280
ctcactctca caaccaatga ggaatacttg gacctcagcc aacctctcga acagtattca2340
cctagttacc ctgacacaag aagttcttgt tcttcaggag atgattctgt tttttctcca2400
15 gaccccatgc cttacgaacc atgccttcct cagtatccac acataaacgg cagtgttaaa2460
acatga2466

<210> 86
20 <211> 2421
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
25 <302> FGFR3
<310> NM000142

<400> 86
30 atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggccg tggccatcgt ggccggcgcc60
tcctcggagtccttgggggac ggagcagcgc gtctgggggc gagcggcaga agtcccgggc120
ccagagcccg gccagcagga gcagttgggtc ttggcagcg gggatgctgt ggagctgagc180
tgtcccccgcccggggggtgg tcccatgggg cccactgtct gggtaagga tggcacaggg240
ctgggtgccctcggagcgtgt cctgggtgggg ccccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc300
cacgaggact ccggggccta cagctgcgcg cagcggtca cgcagcgct actgtgccac360
35 ttcagtgtgc ggggtgacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag420
gctgaggaca caggtgtgga cacagggggc ccttactgga cagggcccga gcggatggac480
aagaagctgc tggcctgccc ggccgccaac accgtccgct tccgctgcc agccgctggc540
aaccocactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgagg cgagcaccgc600
attggaggca tcaagctgcg gcactcagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgccc660
40 tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg720
tacacgctgg acgtgctgga gcgctccccg caccggccca tctgcaggc ggggctgccc780
gccaaccaga cggcggtgct gggcagcgac gtggagtcc actgcaaggt gtacagtgc840
gcacagcccc acatccagt gctcaagcac ctggaggtga acggcagcaa ggtgggccc900
gacggcacac cctacgttac cgtgctcaag acggcgggcg ctaaacaccac cgacaaggag960
45 ctagagggttc tctccttgca caacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cacctgctctg1020
gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtggtgct gccagccgag1080
gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg1140
gtgggcttct tctgttcat cctgggtggtg gcgctgtga cgctctgccc cctgcgcagc1200
ccccccaaga aaggcctggg ctccccacc gtgcacaaga tctcccgtt cccgctcaag1260
50 cgacaggtgt ccctggagtc caacgcgtcc atgagctcca acacaccact ggtgcgcatc1320
gcaaggctgt cctcagggga gggccccacg ctggccaatg tctccgagct cgagctgcct1380
gccgacccca aatgggagct gtctcgggcc cggctgaccc tgggcaagcc ccttggggag1440
ggctgcttgc gccaggtggc catggcggag gccatcgga ttgacaagga ccgggcccgc1500
aagcctgtca ccgtagcgt gaagacgatg aaagacgatg ccaactgaca ggacctgtcg1560
55 gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcgga aacacaaaaa catcatcaac1620
ctgctggggcg cctgcacgca gggcgggccc ctgtacgtgc tgggtggagta cgcggccaag1680
ggtaacctgc gggagtttct gggggcgcg cgcccccg gcttgacta ctcttctgac1740
acctgcagc cgccgagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgctctg tgcctaccag1800
gtggcccggg gcatggagta cttggcctcc cagaagtga tccacagggg cctggtgccc1860
60 cgcaatgtgc tgggtgaccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggcccgg1920
gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acaaccaacg gccggctgcc cgtgaagtgg1980
atggcgccctg aggccttgtt tgaccgagtc tacactcacc agagtgcagt ctggtccttt2040

5 ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtaccccg catccctgtg 2100
gaggagctct tcaagctgct gaaggaggc caccgcatgg acaagcccg caactgcaca 2160
cacgacctgt acatgatcat gcgggagtg tggcatgccg cgcctccca gagggccacc 2220
ttcaagcagc tgggtggagga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgagtac 2280
ctggacctgt cggcgccctt cgagcagtac tccccgggtg gccaggacac cccagctcc 2340
agtcctcag gggacgactc cgtgtttgcc cacgacctgc tgccccggc cccaccagc 2400
agtgggggct cgcgacgtg a 2421

10 <210> 87
<211> 2102
<212> DNA
<213> Homo sapiens

15 <300>
<302> HGF
<310> B08541

20 <400> 87
atgcagaggg acaaaggaaa agaagaaata caattcatga attcaaaaaa tcagcaaaga 60
ctaccctaata caaaatagat ccagcactga agataaaaaa caaaaaagtg aatactgcag 120
accaatgtgc taatagatgt actaggaata aaggacttcc attcacttgc aaggcttttg 180
tttttgataa agcaagaaaa caatgcctct ggtccccctt caatagcatg tcaagtggag 240
tgaaaaaaga atttggccat gaatttgacc ttatgaaaaa caaagactac attagaaact 300
25 gcatcattgg taaaggacgc agctacaagg gaacagtatc tatcactaag agtggcatca 360
aatgtcagcc ctggagtccc atgataccac acgaacacag ctttttgcc tgcagctatc 420
ggggtaaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg aggggaagaa gggggaccct 480
ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct cagtgttcag 540
aagttgaatg catgacctgc aatggggaga gttatcgagg tctcatggat catacagaat 600
30 caggcaagat ttgtcagcgc tgggatcatc agacaccaca ccggcacaaa ttcttgccctg 660
aaagatatcc cgacaagggc tttgatgata attattgccg caatcccgat ggccagccga 720
ggccatggtg ctatactctt gaccctcaca cccgctggga gtactgtgca attaaaacat 780
gcgctgacaa tactatgaat gacactgatg ttcccttgga aacaactgaa tgcattcaag 840
gtcaaggaga aggtacagg ggcactgtca tatccatttg gaatggaatt ccatgtcagc 900
35 gttgggattc tcagtatcct cacgagcatg acatgactcc tgaaaatttc aagtgcagg 960
acctacgaga aaattactgc cgaaatccag atgggtctga atcaccctgg tgttttacca 1020
ctgatccaaa catccgagtt ggctactgct cccaaattcc aaactgtgat atgtcacatg 1080
gacaagattg ttatcgtagg aatggcaaaa attatatggg caacttatcc caaacaagat 1140
ctggactaac atgttcaatg tgggacaaga acatggaaga cttacatcgt catatcttct 1200
40 ggggaaccaga tgcaagtaag ctgaatgaga attactgccg aaatccagat gatgatgctc 1260
atggaccctg gtgctacacg ggaaatccac tcattccttg ggattattgc cctatttctc 1320
gttgtgaagg tgataccaca cctacaatag tcaattttaga ccacccgta atatcttggt 1380
ccaaaaggaa acaattgcga gttgtaaatg ggattccaac acgaacaaac ataggatgga 1440
tggttagttt gagatacaga aataaacata tctgcggagg atcattgata aaggagagtt 1500
45 ggggttcttac tgcacgacag tgtttccctt ctogagactt gaaagattat gaagcttggc 1560
ttggaattca tgatgtccac ggaagaggag atgagaaatg caaacagggt ctcaatgttt 1620
cccagctggt atatggccct gaaggatcag atctggtttt aatgaagctt gccaggcctg 1680
ctgtcctgga tgattttgtt agtacgattg atttacctaa ttatggatgc acaattcctg 1740
aaaagaccag ttgcagtgtt tatggctggg gctacactgg attgatcaac tatgatggc 1800
50 tattacgagt ggcacatctc tatataatgg gaaatgagaa atgcagccag catcatcgag 1860
ggaaggtgac tctgaatgag tctgaaatag gtgctggggc tgaaaagatt ggatcaggac 1920
catgtgaggg ggattatggt ggcccacttg tttgtgagca acataaaatg agaatggttc 1980
ttggtgtcat tgttcctggt cgtggatgtg ccattccaaa tcgtcctggt atttttgtcc 2040
gagtagcata ttatgcaaaa tggatacaca aaattatttt aacatataag gtaccacagt 2100
55 ca 2102

60 <210> 88
<211> 360
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> ID3
<310> XM001539

5 <400> 88
atgaaggcgc tgagcccggg ggcgggctgc tacgaggcgg tgtgctgcct gtcggaacgc 60
agtctggcca tcgcccgggg ccgaggggaag ggcccggcag ctgaggagcc gctgagcttg 120
ctggacgaca tgaaccactg ctactcccgc ctgcccgaac tggtagccgg agtcccagaga 180
ggcactcagc ttagccagggt ggaaatccta cagcgcgtca tcgactacat tctcgacctg 240
10 caggtagtcc tggccgagcc agcccctgga ccccctgatg gccccacac tcccatccag 300
acagccgagc tcactccgga acttgtcatc tccaacgaca aaaggagctt ttgccactga 360

<210> 89
15 <211> 743
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
20 <302> IGF2
<310> NM000612

<400> 89
25 atggggaatcc caatggggaa gtogatgctg gtgcttctca ccttcttggc cttgcctcgc 60
tgctgcattg ctgcttaccg cccagtgag accctgtgcg gcggggagct ggtggacacc 120
ctccagttcg tctgtgggga ccgcccgttc tacttcagca ggcccgaag ccgtgtgagc 180
cgtcgcagcc gtggcatcgt tgaggagtgc tgtttccgca gctgtgacct ggccctcctg 240
gagacgtact gtgctacccc cgccaagtcc gagaggagcg tgtcgacccc tccgaccgtg 300
cttccggaca acttcccag ataccccgtg ggcaagtctt tccaatatga cacctggaag 360
30 cagtcacccc agcgcctgcg caggggcctg cctgcccctc tgcgtgcccg ccgggggtcac 420
gtgctcgcca aggagctcga ggcggttcagg gagggcaaac gtcaccgtcc cctgattgct 480
ctaccacccc aagaccccgc ccacgggggc gccccccag agatggccag caatcggaag 540
tgagcaaaac tgccgcaagt ctgcagcccg gcgccaccat cctgcagcct cctcctgacc 600
acggacgttt ccatcaggtt ccaccccga aatctctcgg ttccacgtcc ccctggggct 660
35 tctcctgacc cagtcctcgt gcccgcctc cccgaaacag gctactctcc tcggccccct 720
ccatcgggct gaggaagcac agc 743

<210> 90
40 <211> 7476
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
45 <302> IGF2R
<310> NM000876

<400> 90
50 atggggggccg ccgcccggccg gagccccac ctgggggcccg cgcgcgcccg ccgcccgcag 60
cgctctctgc tcctgctgca gctgctgctg ctgcctgcctg ccccgggggtc cagcgaggcc 120
caggccgccc cgctccccga gctgtgcagt tatacatggg aagctgttga taccaaaaat 180
aatgtacttt ataaaatcaa catctgtgga agtgtggata ttgtccagtg cgggccatca 240
agtgcgtgtt gtatgcacga cttgaagaca cgcacttatc attcagtggt tgactctgtt 300
ttgagaagtg caaccagatc tctcctggaa ttcaacacaa cagtgcagctg tgaccagcaa 360
55 ggcacaaatc acagagtcca gagcagcatt gccttcctgt gtgggaaaac cctgggaact 420
cctgaatttg taactgcaac agaattgtgtg cactactttg agtggaggac cactgcagcc 480
tgcaagaaag acatatctaa agcaataaag gaggtgccat gctatgtgtt tgatgaagag 540
ttgaggaaagc atgatctcaa tcctctgac aagcttagtg gtgcctactt ggtggatgac 600
tccgatccgg acacttctct attcatcaat gttttagtag acatagacac actacgagac 660
60 ccaggttcac agctgcgggc ctgtccccc ggactgccc cctgcctggg aagaggacac 720
caggcggttg atgttgcca gcccggggac ggactgaagc tggtagcga ggacaggctt 780
gtcctgagtt acgtgagga agaggcagga aagctagact tttgtgatgg tcacagccct 840

5 ggggtgacta ttacatttgt ttgcccgtcg gagcggagag agggcaccat tcccaaactc 900
 acagctaaat ccaactgccg ctatgaaatt gaggggatta ctgagtatgc ctgccacaga 960
 gattacctgg aaagtaaaac ttgttctctg agcggcgagc agcaggatgt ctccatagac 1020
 ctacacaccac ttgcccagag cggagggttca tcctatatct cagatggaaa agaattttg 1080
 10 ttttatttga atgtctgtgg agaaactgaa atacagttct gtaataaaaa acaagctgca 1140
 gtttgccaaag tgaaaaagag cgatacctct caagtcaaag cagcaggaag ataccacaat 1200
 cagaccctcc gatattcgga tggagacctc accttgatat attttggagg tgatgaatgc 1260
 agctcagggg ttccagcggat gagcgtcata aactttgagt gcaataaaac cgcaggtaac 1320
 gatgggaaag gaactcctgt attcacaggg gagggttgact gcacctactt cttcacatgg 1380
 15 gacacggaat acgcctgtgt taaggagaag gaagacctcc tctgcggtgc caccgacggg 1440
 aagaagcgct atgacctgtc cgcgtgtgtc cgccatgcag aaccagagca gaattgggaa 1500
 gctgtggatg gcagtcagac ggaaacagag aagaagcatt ttttcattaa tatttgtcac 1560
 agagtgtctg aggaaggcaa ggcacgaggg tgtcccagg acgcggcagt gtgtgcagtg 1620
 gataaaaaatg gaagtaaaaa tctgggaaaa tttatttctt ctccatgaa agagaaagga 1680
 20 aacattcaac tctcttattc agatggtgat gatttgtgtc atggcaagaa aattaaaact 1740
 aatatcacac ttgtatgcaa gccagggtgat ctggaaagtg caccagtgtt gagaacttct 1800
 ggggaaggcg gttgctttta tgagtttgag tggcgacacag ctgcggcctg tgtgctgtct 1860
 aagacagaag gggagaactg cacggtcttt gactcccagg cagggttttc ttttgactta 1920
 25 tcacctctca caaagaaaaa tgggtgctat aaagtggaga caaagaagta tgacttttat 1980
 ataaatgtgt gtggcccggt gtctgtgagc cctgtcagc cagactcagg agcctgccag 2040
 gtggcaaaaa gtgatgagaa gacttggaac ttgggtctga gtaatgcgaa gctttcatat 2100
 tatgatggga tgatccaact gaactacaga ggcggcacac cctataacaa tgaaagacac 2160
 acaccgagag ctacgctcat cacctttctc tctgatcgag acgcgggagt gggcttccct 2220
 30 gaataccagg aagaggataa ctccacctac aacttccggt ggtacaccag ctatgectgc 2280
 ccggaggagc ccctggaatg cgtagtgaac gaccctcca cgctggagca gtacgacctc 2340
 tccagtcttg caaaatctga aggtggcctt ggaggaaact ggtatgccat ggacaactca 2400
 ggggaacatg tcacgtggag gaaatactac attaacgtgt gtcggcctct gaatccagt 2460
 ccgggctgca accgatatgc atcggttgc cagatgaagt atgaaaaaga tcagggtctc 2520
 35 ttcactgaag tggtttccat cagtaacttg ggaatacgtg aatgggtcgg cctgcaccac cagcgatggc 2580
 gacagcggca gcctccttct ggaatacgtg aatgggtcgg cctgcaccac cagcgatggc 2640
 agacagacca catataccac gaggatccat ctctgtctgt ccaggggcag gctgaacagc 2700
 caccocactt tttctctcaa ctgggagtggt gtgggtcagtt tctgttgaa cacagaggct 2760
 gctgtccca ttcagacaac gacggataca gaccaggctt gctctataag ggatcccaac 2820
 40 agtgggattt tgtttaatct taatccgcta aacagttcgc aaggatataa cgtctctggc 2880
 attgggaaga tttttatgtt taatgtctgc ggcacaatgc ctgtctgtgg gacctactg 2940
 ggaaaacctg ctctgtgtg tgaggcagaa acccaaactg aagagctcaa gaattggaag 3000
 ccagcaaggc cagtcggaat tgagaaaagc ctccagctgt ccacagaggg cttcatcact 3060
 ctgacctaca aagggcctct ctctgcaaaa ggtaccgctg atgcttttat cgtccgctt 3120
 45 gtttgcaatg atgatgttta ctacaggccc ctcaaattcc tgcataaga tatcgactct 3180
 gggcaaggga tccgaaacac ttactttgag tttgaaaccg cggttgccctg tgttccctct 3240
 ccagtggact gccaaagtcac cgacctggct ggaaatgagt acgacctgac tggcctaagc 3300
 acagtccagga aaccttggac ggctgttgac acctctgtcg atgggagaaa gaggactttc 3360
 tatttgagcg tttgcaatcc tctcccttac attcctggat gccagggcag cgcagtgggg 3420
 50 tcttgcttag tgtcagaagg caatagctgg aatctgggtg tgggtcagat gagtcccaa 3480
 gccgoggcga atggatcttt gagcatcatg tatgtcaacg gtgacaagtg tgggaaccag 3540
 cgcttctcca ccaggatcac gtttgagtgt gctcagatat cgggctcacc agcatttcag 3600
 cttcaggatg gttgtgagta cgtgtttatc tggagaactg tggaaagcctg tcccgttgtc 3660
 agagtggaa gggacaactg tgagggtgaa gaccaaggc atggcaactt gtatgacctg 3720
 55 aagcccctgg gcctcaacga caccatcgtg agcgtgtggc aatacactta ttacttccg 3780
 gtctgtggga agctttctc agacgtctgc cccacaagt acaagtccaa ggtgggtctc 3840
 tcatgtcagg aaaagcggga accgcaggga tttcacaag tggcaggtct cctgactcag 3900
 aagctaactt atgaaaatgg cttgttaaaa atgaacttca cgggggggga cacttgccat 3960
 aaggtttatc agcgtccac agccatcttc tctactgtg accgcggcac ccagcggcca 4020
 60 gtatttctaa agagacttc agattgttcc tactgtttg agtggcgaac gcagtatgcc 4080
 tgcccacctt tcatctgac tgaatgttca ttcaaagatg gggctggcaa ctccttcgac 4140
 ctctcgtccc tgtcaaggta cagtacaac tgggaagcca tcaactgggac gggggacccg 4200
 gagcactacc tcatcaatgt ctgcaagtct ctggccccc aggctggcac tgagccgtgc 4260
 cctccagaag cagccgcgtg tctgctgggt ggtcccaagc ccgtgaacct cggcagggta 4320
 agggacggac ctacgtggag agatggcata attgtcctga aatacgttga tggcgactta 4380
 65 tgtccagatg ggattcggaa aaagtcaacc accatccgat tcacctgcag cgagagccaa 4440
 gtgaactcca ggcccatgtt catcagcgcc gtggaggact gtgagtacac ctttgcctgg 4500
 cccacagcca cagcctgtcc catgaagagc aacgagcatg atgactgcca ggtcaccaac 4560

ccaagcacag gacacctgtt tgatctgagc tccttaagtg gcagggcggg attcacagct 4620
 gcttacagcg agaaggggtt ggtttacatg agcatctgtg gggagaatga aaactgccct 4680
 cctggcgtgg gggcctgctt tggacagacc aggattagcg tgggcaaggc caacaagagg 4740
 5 ctgagatacg tggaccaggt cctgcagctg gtgtacaagg atgggtcccc ttgtccctcc 4800
 aaatccggcc tgagctataa gagtgtgatc agtttcgtgt gcaggcctga ggccggggcca 4860
 accaataggc ccatgctcat ctccctggac aagcagacat gcactctctt cttctcctgg 4920
 cacacgccgc tggcctgcga gcaagcgacc gaatgttccg tgaggaatgg aagctctatt 4980
 gttgacttgt ctcccccttat tcatcgcaact ggtggttatg aggcttatga tgagagttag 5040
 10 gatgatgcct ccgataccaa ccctgatttc tacatcaata tttgtcagcc actaaatccc 5100
 atgcacgcag tgccctgtcc tgccggagcc cctgtgtgca aagttcctat tgatggtccc 5160
 cccatagata tgcggccgggt agcaggacca ccaatactca atccaatagc aaatgagatt 5220
 tacttgaatt ttgaaagcag tactccttgc ttagcggaca agcatttcaa ctacacctcg 5280
 ctcacgcgtt ttcactgtaa gagaggtgtg agcatgggaa cgcctaagct gtttaaggacc 5340
 agcagtgctg actttgtgtt cgaatgggag actcctgtcg tctgtcctga tgaagttagg 5400
 15 atggatgggt gtaccctgac agatgagcag ctccctctaca gcttcaactt gtccagcctt 5460
 tccacggaca cctttaaggt gactcgcgac tgcgcacact acagcgttgg ggtgtgcacc 5520
 tttgagtcg ggccagaaca aggaggtgtt aaggacggag gagtctgtct gctctcaggc 5580
 accaaggggg catcctttgg acggctgcaa tcaatgaaac tggattacag gcaccaggat 5640
 gaagcggctg ttttaagtta cgtgaatggt gatcgttgcc ctccagaaac cgatgacggc 5700
 20 gtccctgtg tcttccccct catattcaat ggggaagagct acgaggagtg catcatagag 5760
 agcagggcga agctgtggtg tagcacaact gcggactacg acagagacca cgagtggggc 5820
 tttcgagac actcaaacag ctaccggaca tccagcatca tatttaagtg tgatgaagat 5880
 gaggacattg ggaggccaca agtcttcagt gaagtgcgtg ggtgtgatgt gacatttgag 5940
 25 tggaaaacaa aagttgtctg ccctccaaag aagttggagt gcaaattcgt ccagaaacac 6000
 aaaacctacg acctgcccgt gctctcctct ctaccgggt cctggctccct ggtccacaac 6060
 ggagtctcgt actatataaa tctgtgccag aaaatatata aaggggccctt gggctgctct 6120
 gaaagggcca gcattttgcag aaggaccaca actggtgacg tccaggtcct gggactcgtt 6180
 cacacgcaga agctgggtgt cataggtgac aaagtgtgtg tcacgtactc caaaggttat 6240
 ccgtgtggtg gaaataagac cgcacccctc gtgatagaat tgacctgtac aaagacggtg 6300
 30 ggcagacctg cattcaagag gtttgatata gacagctgca cttactactt cagctggggc 6360
 tcccgggctg cctgcgccgt gaagcctcag gaggtgcaga tggatgaatgg gaccatcacc 6420
 aacctataa atggcaagag cttcagcctc ggagatatatt attttaagct gttcagagcc 6480
 tctggggaca tgaggaccaaa tggggacaac tacctgtatg agatccaact ttctccatc 6540
 35 acaagctcca gaaacccggc gtgctctgga gccaacatat gccaggtgaa gccaacgat 6600
 cagcacttca gtcggaaagt tggaaacctct gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660
 gatctcgatg tcgtgtttgc ctcttccctc aagtgcggaa aggataagac caagtctgtt 6720
 tcttccacca tcttcttcca ctgtgacctc ctggtggagg acgggatccc cgagttcagt 6780
 cacgagactg ccgactgcca gtacctcttc tcttggtaca cctcagccgt gtgtcctctg 6840
 40 ggggtgggct ttgacagcga gaatcccggg gacgacgggc agatgcacaa ggggctgtca 6900
 gaacggagcc aggcagtcgg cgcgggtgctc agcctgctgc tgggtggcgt cacctgctgc 6960
 ctgctggccc tgttgctcta caagaaggag aggagggaaa cagtgataag taagctgacc 7020
 acttgctgta ggagaagttc caacgtgtcc tacaaatact caaagggtgaa taaggagaag 7080
 gagacagatg aagaatgaaac agagtggctg atggaagaga tccagctgcc tctccacgg 7140
 45 cagggaaagg aagggcagga gaacggccat attaccacca agtcagtga agccctcagc 7200
 tccctgcatg gggatgacca ggacagttag gatagggttc tgaccatccc agaggtgaaa 7260
 gttcactcgg gcaggggagc tggggcagag agctcccacc cagtgaagaa cgcacagagc 7320
 aatgccttc aggcagctga ggacgatagg gtggggctgg tcaggggtga gaaggcgagg 7380
 aaagggaagt ccagctctgc acagcagaag acagttagct ccaccaagct ggtgtccttc 7440
 50 catgacgaca gcgacgagga cctcttacac atctga 7476

<210> 91

<211> 4104

<212> DNA

55 <213> Homo sapiens

<300>

<302> IGF1R

<310> NM000875

60

<400> 91

atgaagtctg gctccggagg agggccccg acctcgctgt gggggctcct gtttctctcc 60

5 gccgcgtctc cgctctggcc gacgagtggg gaaatctgcg ggccaggcat cgacatccgc 120
aacgactatc agcagctgaa gcgcctggag aactgcacgg tgatcgaggg ctacctccac 180
atcctgctca tctccaaggc cgaggactac cgcagctacc gcttcccaa gctcacggtc 240
attaccgagt acttgctgct gttccgagtg gctggcctcg agagcctcgg agacctcttc 300
6 cccaacctca cggatcatcc cggctggaaa ctcttctaca actacgccct ggatcatcttc 360
gagatgacca atctcaagga tattgggctt tacaacctga ggaacattac tcggggggcc 420
atcaggattg agaaaaatgc tgacctctgt tacctctcca ctgtggactg gtccctgatac 480
ctggatgagg tgtccaataa ctacattgtg gggaataagc ccccaaagga atgtggggag 540
ctgtgtccag ggaccatgga ggagaagccg atgtgtgaga agaccaccat caacaatgag 600
7 tacaactacc gctgctggac cacaacccgc tgccagaaaa tgtgcccaag cacgtgtggg 660
aagcggggcg gcaccgagaa caatgagtgc tgccaccccg agtgctggg cagctgcagc 720
gcgcctgaca acgacacggc ctgtgtagct tgccgccact actactatgc cgggtgtctgt 780
gtgctgtcct gcccgcccaa cacctacagg tttgagggct ggcgctgtgt ggaccgtgac 840
8 ttctgcgcca acatcctcag cgccgagagc agcgaactcg aggggtttgt gatccacgac 900
ggcgaagtga tgcaggagtg cccctcgggc ttcacccgca acggcagcca gagcatgtac 960
tgcatccctt gtgaaggctc ttgcccgaag gtctgtgagg aagaaaagaa aacaaaagacc 1020
9 attgattctg ttacttctgc tcagatgctc caaggatgca ccactctcaa gggcaatttg 1080
ctcattaaca tccgacgggg gaataacatt gcttcagagc tggagaactt catggggctc 1140
atcgaggtgg tgacgggcta cgtgaagatc cgccattctc atgcttgggt ctcttctgac 1200
10 ttcttaaaaa accttcgcct catcctagga gaggagcagc tagaaggga ttactccttc 1260
tacgtcctcg acaaccagaa cttgcagcaa ctgtgggact gggaccaccg caacctgacc 1320
atcaaagcag ggaatatgta ctttgccttc aatcccaaat tatgtgtttc cgaatattac 1380
cgcgtggagg aagtgcgggg gactaaaggc gcgcaagca aaggggacat aaacaccagg 1440
11 aacaacgggg agagagcctc ctgtgaaagt gacgtcctgc atttcacctc caccaccagg 1500
tcgaagaatc gcatcatcat aacctggcac cggatccggc cccctgacta cagggatctc 1560
atcagcttca ccgtttacta caaggaagca ccccttaaga atgtcacaga gtatgatggg 1620
caggatgctc gcggtcccaa cagctggaac atggtggagc tggacctccc gcccaacaag 1680
gacgtggagc ccggcatctt actacatggg ctgaagccct ggactcagta cgcggtttac 1740
12 gtcaaggctg tgacctcac catgggtggg aacgaccata tccgtggggc caagagttag 1800
atcttgataa ttgcaccaa tgcttcagtt ccttccattc ccttggacgt tctttcagac 1860
tcgaactcct ctctcagtt aatcgtgaag tggaaacctc cctctctgcc caacggcaac 1920
ctgagttact acattgtgcg ctggcagcgg cagcctcagg acggtacctt ttaccggcac 1980
aattactgct ccaaagacaa aatccccatc aggaagtatg ccgacggcac catcgacatt 2040
13 gaggaggtca cagagaaccc caagactgag gtgtgtggtg gggagaaaagg gccttgctgc 2100
gcctgcccc aactgaagc cgagaagcag gccgagaagg agggaggtga ataccgcaaa 2160
gtcttttgaga atttcttgca caactccatc ttctgtccca gacctgaaag gaagcggaga 2220
gatgtcatgc aagtggccaa caccaccatg tccagccgaa gcaggaacac cacggccgca 2280
gacacctaca acatcaccga cccggaagag ctggagacag agtacctttt ctttgagagc 2340
14 agagtggata acaaggagag aactgtcatt tctaaacctc ggcctttcac atgttaccgc 2400
atcgatatcc acagctgcaa ccacgaggct gagaagctgg gctgcagcgc ctccaacttc 2460
gtctttgcaa ggactatgcc cgcagaagga gcagatgaca ttctggggcc agtgacctgg 2520
gagccaaggc ctgaaaactc catcttttta aagtggccgg aacctgagaa tcccaatgga 2580
15 ttgattctaa tgtatgaaat aaaatacggg gtatggaggg gccaaagctaa accgggtaaa 2700
tccagacagg aatacaggaa gtatggaggg tctgggaatg ggtcgtggac agatcctgtg 2760
45 tacacagccc ggattcaggc cacatctctc tctgggaatg ggtcgtggac agatcctgtg 2820
ttcttctatg tccaggccaa aacaggatat gaaacttca tccatctgat catcgctctg 2880
ccgctcgctg tctgttgat cgtgggaggg ttggtgatta tgctgtacgt cttccataga 2940
aagagaaata acagcaggct ggggaatgga gtgtgtatg cctctgtgaa cccggagtag 2940
16 ttcagcgtcg ctgatgtgta cgttcctgat gagtgggagg tggctcggga gaagatcacc 3000
atgagccggg aacttgggca ggggtcgttt gggatggtct atgaaggagt tgccaagggt 3060
gtggtgaaag atgaacctga aaccagagtg gccattaaaa cagtgaacga ggccgcaagc 3120
atgctgtgaga ggattgagtt tctcaacgaa gcttctgtga tgaaggagt caattgtcac 3180
catgtggtgc gattgtctgg tgtggtgtcc caaggccagc caacactggg catcatggaa 3240
17 ctgatgacac ggggcgatct caaaagttat ctccggtctc tgaggccaga aatggagaat 3300
aatccagtc tagcacctcc aagcctgagc aagatgattc agatggccgg agagattgca 3360
55 gacggcatgg catacctcaa cgccaataag ttcgtccaca gagacctgc tgcccggaa 3420
tgcatggtag ccgaagattt cacagtcaaa atcggagatt ttggtatgac gcgagatata 3480
tatgagacag actattaccg gaaaggaggc aaagggtgc tgcccgctgc ctggatgtct 3540
cctgagtcct tcaaggatgg agtcttcacc acttactcgg acgtctgggt cttcgggggc 3600
18 gtcctctggg agatcgccac actggccgag cagccctacc agggctgtgc caacgagca 3660
gtccttcgct tcgtcatgga gggcgccctt ctggacaagc cagacaactg tcttgacatg 3720
60 ctggttgaac tgatgcgcac gtgctggcag tataacccca agatgaggcc ttccttctct 3780

gagatcatca gcagcatcaa agaggagatg gagcctggct tccgggaggt ctccttctac 3840
 tacagcgagg agaacaagct gcccagagcg gaggagctgg acctggagcc agagaacatg 3900
 gagagcgtec ccctggaccc ctccgctccc tgcctctccc tgccactgcc cgacagacac 3960
 tcaggacaca aggccgagaa cggccccggc cctgggggtgc tggctctccg cgccagcttc 4020
 5 gacgagagac agccttacgc ccacatgaac gggggccgca agaacgagcg ggccttgccg 4080
 ctgccccagt cttcgacctg ctga 4104

<210> 92
 10 <211> 726
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 15 <302> PDGFB
 <310> NM002608

<400> 92
 20 atgaatcgct gctgggcgct cttcctgtct ctctgtctgt acctgctgtt ggtcagcgcc 60
 gagggggacc ccattcccga ggagctttat gagatgtctg gtgaccactc gatccgctcc 120
 tttgatgatc tccaacgcct gctgcacgga gaccccgagg aggaagatgg ggccgagttg 180
 gacctgaaca tgaccgctc ccactctgga ggcgagctgg agagcttggc tcgtggaaga 240
 aggagcctgg gttccctgac cattgtctgag ccggccatga tcgccgagtg caagacgcgc 300
 accgaggtgt tcgagatctc ccggcgcttc atagaccgca ccaacgccaa cttcctgggtg 360
 25 tggccgcccct gtgtggaggt gcagcgctgc tccggctgtc gcaacaaccg caacgtgcag 420
 tgccgccccca cccaggtgca gctgcgacct gtccaggtga gaaagatcga gattgtgctg 480
 aagaagccaa tctttaagaa ggccacggtg acgctggaag accacctggc atgcaagtgt 540
 gagacagtgg cagctgcacg gcctgtgacc cgaagcccg ggggttccca ggagcagcga 600
 gccaaaacgc cccaaactcg ggtgaccatt cggacggtgc gagtccgccc gcccccaag 660
 30 ggcaagcacc ggaaattcaa gcacacgcat gacaagacgg cactgaagga gacccttgga 720
 gcctag 726

<210> 93
 35 <211> 1512
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 40 <302> TGFbetaR1
 <310> NM004612

<400> 93
 45 atggaggcgg cggctcgctgc tccgcgtccc cggctgctcc tcctcgctgt ggccggcgcc 60
 gcggcgccgg cggcgccgct gctcccgggg gcgacggcgt tacagtgttt ctgccacctc 120
 tgtacaaaag acaattttac ttgtgtgaca gatgggctct gctttgtctc tgtcacagag 180
 accacagaca aagttataca caacagcatg tgtatagctg aaattgactt aattcctcga 240
 gataggccgt ttgtatgtgc accctcttca aaaactgggt ctgtgactac aacatattgc 300
 tgcaatcagg accattgcaa taaaatagaa cttccaacta ctgtaaagtc atcacctggc 360
 50 cttggctctg tggaaactggc agctgtcatt gctggaccag tgtgcttcgt ctgcatctca 420
 ctcatgttga tggctctatat ctgccacaac cgcactgtca ttcaccatcg agtgccaaat 480
 gaagaggacc cttcattaga tcgccctttt atttcagagg gtactacgtt gaaagactta 540
 atttatgata tgacaacgtc aggttctggc tcaggtttac cattgcttgt tcagagaaca 600
 attgcgagaa ctattgtgtt acaagaaagc attggcaagg gtcgatttgg agaagtttgg 660
 55 agaggaaagt ggccgggaga agaagttgct gttaagatat tctcctctag agaagaacgt 720
 tcgtgggtcc gtgaggcaga gatttatcaa actgtaattg tacgtcatga aaacatctct 780
 ggatttatag cagcagacaa taaagacaat ggtacttgga ctcagctctg gttgggtgtc 840
 gattatcatg agcatggatc cctttttgat tacttaacaa gatacacagt tactgtggaa 900
 ggaattgata aacttgctct gtccacggcg agcggctctg cccatcttca catggagatt 960
 60 gttggtaccc aaggaaagcc agccattgct catagagatt tgaaatcaaa gaatatcttg 1020
 gtaaagaaga atggaacttg ctgtattgca gacttaggac tggcagtaag acatgattca 1080
 gccacagata ccattgatat tgctccaaac cacagagtgg gaacaaaaag gtacatggcc 1140

	cctgaagttc	tcgatgattc	cataaatatg	aaacattttg	aatccttcaa	acgtgctgac	1200
	atctatgcaa	tgggcttagt	attctgggaa	attgctcgac	gatgttccat	tgggtggaatt	1260
	catgaagatt	accaactgcc	ttattatgat	cttgtacctt	ctgacccatc	agttgaagaa	1320
5	atgagaaaag	ttgtttgtga	acagaagtta	aggccaaata	tcccaaacag	atggcagagc	1380
	tgtgaagcct	tgagagtaat	ggctaaaatt	atgagagaat	gttggtatgc	caatggagca	1440
	gctaggctta	cagcattgcg	gattaagaaa	acattatcgc	aactcagtca	acaggaaggc	1500
	atcaaaatgt	aa					1512
10	<210>	94					
	<211>	4044					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
15	<300>						
	<302>	Flk1					
	<310>	AF035121					
	<400>	94					
20	atgcagagca	aggtgctgct	ggcgcgtcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccggggccgcc	60
	tctgtgggtt	tgccatgtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggcttttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaagg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
25	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	cattttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagattt	gttctctgat	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
30	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcct	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttgagaa	720
	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatggtgt	aaccggagt	900
35	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttgtt	gcttttggaa	gtggcatgga	atctctggtg	1020
	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttggtta	cccaccccca	1080
	gaaataaaat	ggataaaaa	tggaaatacc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgaagtga	agagacacag	gaaattacac	tgtcatcctt	1200
40	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
	cccagatttg	gtgagaaatc	tctaattctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
	caaacgctga	catgtacggt	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctggtattgg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaaagct	tctcagtga	aaaccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccagggag	gaaataaaat	tgaagttaat	1500
45	aaaaatcaat	ttgtctaat	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
	gcggaacatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtc	acaaagtctg	gagaggagag	1620
	agggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	ccactgagc	aggagagcgt	gtctttgttg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgccaca	1800
50	cctgttttga	agaacttggg	tactctttgg	aaattgaatg	ccaccatggt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatcct	tgcaggacca	aggagactat	1920
	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
55	tttaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	ttttcataa	tagaaggtgc	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagttagc	acggcggtga	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcacctctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggg	2400
60	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccatggg	atgaacattg	tgaacagctg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
	ggcgtgggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580

5 acttgcagga cagtagcagt caaaatggtg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640
 gctctcatgt ctgaactcaa gatcctcatt catattgggtc accatctcaa tgtgggtcaac 2700
 cttctaggtg cctgtaccaa gccaggaggg ccactcatgg tgattgtgga attctgcaaa 2760
 tttggaaacc tgtccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820
 aaagggggcac gattccgtca agggaaagac tacgttggag caatccctgt ggtctgaaa 2880
 cggcgcttgg acagcatcac cagtagccag agctcagcca gctctggatt tgtggaggag 2940
 aagtccttca gtgatgtaga agaagaggaa gctcctgaag atctgtataa ggacttctctg 3000
 accttggagc atctcatctg ttacagcttc caagtggcta agggcatgga gttcttggca 3060
 tcgcgaaagt gtatccacag ggacctggcg gcacgaaata tcctcttatac ggagaagaac 3120
 10 gtggttaaaa tctgtgactt tggcttggcc cgggatattt ataaagatcc agattatgtc 3180
 agaaaaggag atgctcgctt ccctttgaaa tggatggccc cagaaacaat ttttgacaga 3240
 gtgtacacaa tccagagtga cgtctggctt tttgggtgtt tgctgtggga aatattttcc 3300
 ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
 gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
 15 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggg ggaacatttg 3480
 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaaag actacattgt tcttccgata 3540
 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgctacctc acctgtttcc 3600
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
 20 gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
 ggtattgggtc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
 tcttttgggtg gaatgggtgc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggcctcaaac 3900
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020
 25 cagattctcc agcctgactc gggg 4044

<210> 95
 <211> 4017
 30 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> Flt1
 35 <310> AF063657

<400> 95
 atggtcagct actgggacac cgggggtcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc 60
 40 acaggatcta gttcagggtc aaaattaaaa gatcctgaac tgagtttaaa aggcacccag 120
 cacatcatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaagc agcccataaa 180
 tgggtctttgc ctgaaatggg tagtaaggaa agcgaaaggc tgagcataac taaatctgcc 240
 tgtggaagaa atggcaaaaca attctgcagt actttaacct tgaacacagc tcaagcaaac 300
 cacactggct tctacagctg caaatatcta gctgtacctt cttcaaagaa gaaggaaaca 360
 45 gaactctgcaa tctatatatt tattagtgat acaggtagac ctttcgtaga gatgtacagt 420
 gaaatccccg aaattataca catgactgaa ggaagggagc tcgtcattcc ctgccgggtt 480
 acgtcaccta acatcactgt tactttaaaa aagttttccac ttgacacttt gatccctgat 540
 ggaaaacgca taatctggga cagtagaaag ggcttcatca tatcaaatgc aacgtacaaa 600
 gaaatagggc ttctgaacct tgaagcaaca gtcaatgggc atttgtataa gacaaactat 660
 50 ctacacacac gacaaaccaa tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgcccagtc 720
 aaattactta gaggccatac tcttgtcttc aattgtactg ctaccactcc cttgaacacg 780
 agagttcaaa tgacctggag ttaccctgat gaaaaaata agagagcttc cgtaaggcga 840
 cgaattgacc aaagcaattc ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900
 atgcagaaca aagacaaagg actttatact tgcgtgttaa ggagtggacc atcattcaaa 960
 55 tctgttaaca cctcagtgc tatatatgat aaagcattca tcactgtgaa acatcgaaaa 1020
 cagcaggtgc ttgaaaccgt agctggcaag cggctctacc ggctctctat gaaagtgaag 1080
 gcatttccct cgcgggaagt tgtatggtta aaagatgggt tacctgcgac tgagaaatct 1140
 gctcgtctatt tgactcgtgg ctactcgtta attatcaagg acgtaactga agaggatgca 1200
 gggaattata caatcttgct gagcataaaa cagtcaaatg tgttataaaa cctcactgcc 1260
 60 actctaattg tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcatc gtttccagac 1320
 ccggctctct acccactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgcata tggatatccct 1380
 caacctacaa tcaagtgggt ctggcacccc tgtaaccata atcattccga agcaaggtgt 1440
 gacttttgtt ccaataatga agagtccctt atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500

	agaattgaga	gcactactca	gcgcattggca	ataatagaag	gaaagaataa	gatggctagc	1560
	accttggttg	tggtgactc	tagaatttct	ggaatctaca	tttgcatagc	ttccaataaa	1620
	gttgggactg	tggaagaaa	cataagcttt	tatatcacag	atgtgccaaa	tggttttcat	1680
5	gttaacttgg	aaaaaatgcc	gacggaagga	gaggacctga	aactgtcttg	cacagttaac	1740
	aagtcttctat	acagagacgt	tacttggatt	ttactgcgga	cagttaataa	cagaacaatg	1800
	cactacagta	ttagcaagca	aaaaatggcc	atcactaagg	agcactccat	cactcttaat	1860
	cttaccatca	tgaatgtttc	cctgcaagat	tcaggcacct	atgcctgcag	agccaggaat	1920
	gtatacacag	gggaagaaat	cctccagaag	aaagaaatta	caatcagaga	tcaggaagca	1980
	ccatacctcc	tgcaaaacct	cagtgtatcac	acagtggcca	tcagcagttc	caccacttta	2040
10	gactgtcatg	ctaattggtg	ccccgagcct	cagatcactt	ggtttaaaaa	caaccacaaa	2100
	atacaacaag	agcctggaat	tatttttagga	ccaggaagca	gcacgctgtt	tattgaaaga	2160
	gtcacagaag	aggatgaagg	tgtctatcac	tgcaaaagcca	ccaaccagaa	gggctctgtg	2220
	gaaagtccag	catacctcac	tggtcaagga	acctcggaca	agtctaactc	ggagctgatac	2280
	actctaaccat	gcacctgtgt	ggctgcgact	ctctctggc	tcctattaac	cctctttatc	2340
15	cgaaaaatga	aaaggtcttc	ttctgaaata	aagactgact	acctatcaat	tataatggac	2400
	ccagatgaag	ttcctttgga	tgagcagtg	gagcggctcc	cttatgatgc	cagcaagtgg	2460
	gagtttgccc	gggagagact	taaactgggc	aaatcacttg	gaagaggggc	ttttggaaaa	2520
	gtggttcaag	catcagcatt	tggtcattaag	aaatcaccta	cgtgccggac	tggtgctgtg	2580
20	aaaatgctga	aagagggggc	cacggccagc	gagtacaaag	ctctgatgac	tgagctaaaa	2640
	atcttgaccc	acattggcca	ccatctgaac	gtggttaacc	tgctggggagc	ctgcaccaag	2700
	caaggagggc	ctctgatggt	gattgttgaa	tactgcaaat	atggaaatct	ctccaactac	2760
	ctcaagagca	aacgtgactt	atcttttctc	aacaaggatg	cagcactaca	catggagcct	2820
	aagaaagaaa	aaatggagcc	aggcctggaa	caaggcaaga	aaccaagact	agatagcgtc	2880
	accagcagcg	aaagctttgc	gagctccggc	tttcaggaag	ataaaagtct	gagtgtgatt	2940
25	gaggaagagg	aggattctga	cggtttctac	aaggagccca	tcactatgga	agatctgatt	3000
	tcttacagtt	ttcaagtggc	cagaggcatg	gagttcctgt	cttccagaaa	gtgcattcat	3060
	cgggacctgg	cagcgagaaa	cattctttta	tctgagaaca	acgtggtgaa	gatttgtgat	3120
	tttggccttg	cccgggatat	ttataagaac	cccgattatg	tgagaaaagg	agatactcga	3180
	cttctctctga	aatggatggc	tcctgaatct	atctttgaca	aaatctacag	caccaagagc	3240
30	gacgtgtggt	cttacggagt	attgctgtgg	gaaatcttct	ccttaggtgg	gtctccatac	3300
	ccaggagtac	aaatggatga	ggacttttgc	agtcgcctga	gggaaggcat	gaggatgaga	3360
	gctcctgagt	actctactcc	tgaaatctat	cagatcatgc	tggaactgctg	gcacagagac	3420
	ccaaaagaaa	ggccaagatt	tgcaagaact	gtggaaaaac	taggtgattt	gcttcaagca	3480
	aatgtacaac	aggatggtaa	agactacatc	ccaatcaatg	ccatactgac	aggaaatagt	3540
35	gggtttacat	actcaactcc	tgcttctctc	gaggacttct	tcaaggaaaag	tatttcagct	3600
	ccgaagttta	attcaggaag	ctctgatgat	gtcagatatg	taaatgcttt	caagtccatg	3660
	agcctggaaa	gaatcaaaaac	ctttgaagaa	cttttaccga	atgccacctc	catgtttgat	3720
	gactaccagg	gcgacagcag	cactctgttg	gcctctccca	tgctgaagcg	cttcacctgg	3780
	actgcagagca	aacccaaggc	ctcgtcctag	attgacttga	gagtaaccag	taaaagtaag	3840
40	gagtcggggc	tgtctgatgt	cagcaggccc	gttttctgcc	attccagctg	tgggcagcatc	3900
	agcgaaggca	agcgcaggtt	cacctacgac	cacgctgagc	tggaaggaa	aatcgcgctg	3960
	tgctccccgc	ccccagacta	caactcggtg	gtcctgtact	ccaccaccac	catctag	4017
45	<210>	96					
	<211>	3897					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
50	<300>						
	<302>	Flt4					
	<310>	XM003852					
	<400>	96					
55	atgcagcggg	gcgcgcgct	gtgcctgcga	ctgtggctct	gcctgggact	cctggacggc	60
	ctggtgagtg	gctactccat	gacccccccg	accttgaaca	tcacggagga	gtcacacgtc	120
	atcgacaccg	gtgacagcct	gtccatctcc	tgcaaggggac	agcaccacct	cgagtgggct	180
	tggccaggag	ctcaggaggc	gccagccacc	ggagacaagg	acagcgagga	cacgggggtg	240
	gtgcgagact	gcgagggcac	agacgcccag	ccctactgca	aggtgttgct	gctgcacgag	300
60	gtacatgcca	acgacacagg	cagctacgtc	tgctactaca	agtacatcaa	ggcacgcatc	360
	gagggcacca	cggccgccag	ctcctacgtg	ttcgtgagag	actttgagca	gccattcatc	420
	aacaagcctg	acacgctctt	ggtcaacagg	aaggacgcca	tgtgggtgcc	ctgtctggtg	480

	tccatccccg	gcctcaatgt	cacgctgcgc	tgcgaaagct	cggtgctgtg	gccagacggg	540
	caggaggtgg	tgtgggatga	ccggcggggc	atgctcgtgt	ccacgccact	gctgcacgat	600
	gccctgtacc	tgcatgacga	gaccacctgg	ggagaccagg	acttcctttc	caacccttcc	660
	ctggtgcaca	tcacaggcaa	cgagctctat	gacatccagc	tgttgcccag	gaagtgcgtg	720
5	gagctgctgg	taggggagaa	gctggtcctg	aactgcaccg	tgtgggctga	gtttaactca	780
	gggtgtcacct	ttgactggga	ctaccacagg	aagcaggcag	agcggggtaa	gtgggtgccc	840
	gagcgacgct	cccagcagac	ccacacagaa	ctctccagca	tcctgaccat	ccacaacgtc	900
	agccagcacg	acctgggctc	gtatgtgtgc	aaggccaaca	acggcatcca	gcgatttcgg	960
	gagagcaccg	aggtcattgt	gcatgaaaat	cccttcatca	gcgtcgagtg	gctcaaagga	1020
10	cccactctgg	aggccacggc	aggagacgag	ctggtgaagc	tgcccgtgaa	gctggcagcg	1080
	tacccccgcg	ccgagttcca	gtggtacaag	gatggaaaag	cactgtccgg	gcgccacagt	1140
	ccacatgccc	tggtgtctaa	ggaggtgaca	gaggccagca	caggcaccta	caccctcgcc	1200
	ctgtggaact	ccgtgctggg	cctgaggcgc	aacatcagcc	tggagctggg	ggatgaatgtg	1260
	cccccccaga	tacatgagaa	ggaggcctcc	tccccagca	tctactcgcg	tcacagccgc	1320
15	caggccctca	cctgcacggc	ctacgggggtg	cccctgcctc	tcagcatcca	gtggcactgg	1380
	cggccctgga	caccctgcaa	gatgtttgcc	cagcgtagtc	tccggcggcg	gcagcagcaa	1440
	gacctcatgc	cacagtgcgg	tgactggagg	gcggtagacc	cgcaggatgc	cgtgaacccc	1500
	atcgagagcc	tggacacctg	gaccgagttt	gtggagggaa	agaataagac	tgtgagcaag	1560
	ctggtgatcc	agaatgccaa	cgtgtctgcc	atgtacaagt	gtgtggtctc	caacaagggtg	1620
20	ggccaggatg	agcggctcat	ctacttctat	gtgaccacca	tccccgacgg	cttcaccatc	1680
	gaatccaagc	catccgagga	gctactagag	ggccagccgg	tgctcctgag	ctgccaagcc	1740
	gacagctaca	agtacgagca	tctgcgctgg	taccgcctca	acctgtccac	gctgcacgat	1800
	gcgcacggga	acccgcttct	gctcgactgc	aagaacgtgc	atctgttcgc	caccctctctg	1860
	gccgccagcc	tggaggaggt	ggcacctggg	gcgcgccacg	ccacgctcag	cctgagtatc	1920
25	ccccgcgtcg	cgcccagagca	cgaggggccac	tatgtgtgcg	aagtgcgaag	ccggcgagc	1980
	catgacaagc	actgccacaa	gaagtacctg	tcggtgcagg	ccctggaagc	ccctcggtctc	2040
	acgcagaaact	tgaccgacct	cctgggtgaac	gtgagcgact	cgtcgagatg	gcagtgccttg	2100
	gtggccggag	cgcacgcgcc	cagcatctgt	tggtacaaag	acgagaggct	gctggaggaa	2160
	aagtctggag	tcgacttggc	ggactccaac	cagaagctga	gcatccagcg	cgtgcgcgag	2220
30	gaggatcgcg	gacgctatct	gtgcagcgtg	tgcaacgccca	agggctgcgt	caactcctcc	2280
	gccagcgtgg	ccgtggaagg	ctccgaggat	aagggcagca	tggagatcgt	gatccttgtc	2340
	ggtaccggcg	tcacgctgtg	cttcttctgg	gtcctcctcc	tctcatctt	ctgtaacatg	2400
	aggaggccgg	ccacgcgaga	catcaagacg	ggctacctgt	ccatcatcat	ggaccccggg	2460
	gaggtgcctc	tggaggagca	atgcgaatac	ctgtcctacg	atgccagcca	gtgggaattc	2520
35	ccccgagagc	ggctgcacct	ggggagagtg	ctcggctacg	gcgccttcgg	gaagggtggg	2580
	gaagcctccg	ctttcggcat	ccacaagggc	agcagctgtg	acaccgtggc	cgtgaaaatg	2640
	ctgaaagagg	gcgccacggc	cagcgagcag	cgcgcgctga	tgtcggagct	caagatcctc	2700
	attcacatcg	gcaaccacct	caacgtggtc	aacctcctcg	gggcgtgcac	caagccgcag	2760
	ggccccctca	tggtgatcgt	ggagtctctg	aagtacggca	acctctccaa	cttctctgcg	2820
40	gccaagcggg	acgccttcag	cccctgcgcg	gagaagtctc	ccgagcagcg	cggacgcttc	2880
	cgcgccatgg	tggagctcgc	caggctggat	cggaggcggc	cggggagcag	cgacagggtc	2940
	ctcttcgcgc	ggttctcgaa	gaccgagggc	ggagcagggc	gggcttctcc	agaccaagaa	3000
	gcttaggacc	tgtggctgag	cccgtgacc	atgggaagatc	ttgtctgcta	cagcttccag	3060
	gtggccagag	ggatggagtt	cctggcttcc	cgaaagtgc	tccacagaga	cctggctgct	3120
45	cggaacattc	tgctgtcgga	aagcgacgtg	gtgaagatct	gtgactttgg	ccttgcccgg	3180
	gacatctaca	aagaccccca	ctacgtccgc	aagggcagtg	cccggctgcc	cctgaagtgg	3240
	atggcccttg	aaagcatctt	cgacaagggtg	tacaccacgc	agagtgcgt	gtggtccttt	3300
	ggggtgcttc	tctgggagat	cttctctctg	ggggcctccc	cgtaccctgg	ggtgcagatc	3360
	aatgaggagt	tctgccagcg	gctgagagac	ggcacaagga	tgaggggccc	ggagctggcc	3420
50	actcccgcca	tacgcgcgat	catgctgaac	tgctggtccg	gagaccccaa	ggcgagacct	3480
	gcattctcgg	agctggtgga	gacctgctcc	gacctgctcc	agggcagggg	cctgcaagag	3540
	gaagaggagg	tctgcatggc	cccgcgcagc	tctcagagct	cagaagaggg	cagcttctcg	3600
	caggtgtcca	cctggccct	acacatgcc	cagcgtgacg	ctgaggacag	ccgcgcaagc	3660
	ctgcagcgcc	acagcctggc	gccaggtat	tacaactggg	tgctccttcc	cgggtgcctg	3720
55	gccagagggg	ctgagaccgg	tggttctctc	aggatgaaga	catttgagga	attccccatg	3780
	accccaacga	cctacaaagg	ctctgtggac	aaccagacag	acagtgggat	ggtgctggcc	3840
	tcggaggagt	ttgagcagat	agagagcagg	catagacaag	aaagcggctt	caggtag	3897

60 <210> 97
 <211> 4071
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> KDR

5 <310> AF063658

<400> 97

	atggagagca	aggtgctgct	ggccgctgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccgggccgcc	60
	tctgtgggtt	tgcctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggg	tcagcatata	aaaagacata	120
10	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	cattttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
15	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaactc	caactgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccgaga	aaagagattt	gttcctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggtcttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcgg	tctcatggaa	ttgaactatc	tgctggagaa	720
20	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atthtttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aaccggagt	900
	gaccaaggat	tgtacacctg	tgacgcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	ttcatgaaaa	accttttggt	gcttttgtaa	gtggcatgga	atctctggtg	1020
25	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttgggta	cccccccca	1080
	gaaataaaaat	ggtataaaaa	tggaaatccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agttagtgaa	agagacacag	gaaattacac	tgatcatcct	1200
	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtgggtc	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
	ccccagattg	gtgagaaaatc	tctaactctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
30	caaacgctga	catgtacggg	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctgggtattg	1380
	cagttggagg	aagagtgccg	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtgac	aaaccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	ttccagggag	gaaataaaaat	tgaagttaat	1500
	aaaaatcaat	ttgctctaatt	tgaagaaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tggtatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtca	acaaagtcgg	gagaggagag	1620
35	aggggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggg	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
	cctgttttga	agaacttggg	tactcttttg	aaattgaatg	ccaccatgtt	ctctaatagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatcct	tgcaggacca	aggagactat	1920
40	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
45	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtg	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtaggc	acggcggtga	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcactctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
	tacttgtcca	ccgtcatgga	tccagatgaa	ctccatttgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
50	ggccgtgggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580
	acttgacagg	cagtagcagt	caaaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gatcctcatt	catatttggtc	accatctcaa	tgtggctaac	2700
	cttctagggtg	cctgtaccaa	gccaggaggg	ccactcatgg	tgatttggtga	attctgcaaa	2760
	tttggaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aatttgtccc	ctacaagacc	2820
55	aaaggggcac	gattccgtca	agggaaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtcctctca	gtgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaag	atctgtataa	ggacttctctg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	cgcgaaata	tcctcttata	ggagaagaac	3120
60	gtgggttaaaa	tctgtgactt	tggcttggcc	gggatatttt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgcct	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctggtct	tttgggtgtt	tgctgtggga	aatattttcc	3300

ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaa attgatgaag aattttgtag gcgattgaaa 3360
 gaaggaaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480
 5 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
 gatatcccg tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
 10 ggtatgggtc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
 tcttttggtg gaatgggtgc cagcaaaagc agggagctctg tggcatctga aggcctcaaac 3900
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaacccg tagcacagcc 4020
 cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctccgtttta a 4071

15 <210> 98
 <211> 1410
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> MMP1
 <310> M13509

25 <400> 98
 atgcacagct ttcctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtgggtgc tcacagcttc 60
 ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaa 120
 tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggcccagtg 180
 30 gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaattc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
 gctgaaaccc tgaaggtgat gaagcagccc agatgtggag tgctgatgt ggctcagttt 300
 gtcctcactg agggaaaccc tgcgtgggag caaacacatc tgagggtacag gattgaaaat 360
 tacacgccag atttgccaag agcagatgtg gacctgcca ttgagaaagc cttccaactc 420
 tggagttaatg tcacacctct gacattcacc aaggtctctg agggccaagc agacatcatg 480
 atatcttttg tcaggggaga tcatcgggac aactctcctt ttgatggacc tggaggaaat 540
 35 cttgctcatg cttttcaacc aggccaggt attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600
 gaaaggtgga ccaacaattt cagagagtac aacttacatc gtgttgccgc tcatgaactc 660
 ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttgatgta ccctagctac 720
 accttcagtg gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatatat 780
 ggacgttccc aaaatcctgt ccagcccatc ggcccacaaa ccccaaaagc gtgtgacagt 840
 40 aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900
 ttctacatgc gcacaaatcc cttctaccgg gaagttgagc tcaatttcat ttctgttttc 960
 tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtc 1020
 cggtttttca aagggaataa gtactgggac gttcagggac agaattgtgt acacggatac 1080
 cccaaggaca tctacagctc ctttggcttc cctagaactg tgaagcatat cgatgctgct 1140
 45 ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggaggtat 1200
 gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260
 ggaattggcc acaaagttga tgcagttttc atgaaagatg gatttttcta tttctttcat 1320
 ggaacaagac aatacaaatt tgatcctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380
 aatagctggt tcaactgcag gaaaaattga 1410

50 <210> 99
 <211> 1743
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP10
 <310> XM006269

60 <400> 99
 aaagaaggta agggcagtg gaatgatgca tcttgcatte cttgtgctgt tgtgtctgcc 60

5 agtctgtctt gcctatcctc tgagtggggc agcaaaaagag gaggactcca acaaggatct 120
 tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180
 aaaggacagt aatctcattg ttaaaaaaat ccaaggaatg cagaagttcc ttgggttgga 240
 ggtgacaggg aagctagaca ctgacactct ggaggtgatg cgcaagccca ggtgtggga 300
 10 tcttgacggtt ggtcacttca gctcctttcc tggcatgccg aagtggagga aaacccacct 360
 tacatacagg attgtgaatt atacaccaga tttgccaaga gatgctgttg attctgccat 420
 tgagaaaagct ctgaaagtct gggaagaggt gactccactc acattctcca ggctgtatga 480
 aggagaggct gatataatga tctcttttgc agttaaagaa catggagact tttactcttt 540
 tgatggccca ggacacagtt tggctcatgc ctaccacctt ggacctgggc tttatggaga 600
 15 tattcacttt gatgatgatg aaaaatggac agaagatgca tcaggcacca atttattcct 660
 cgttgctgct catgaacttg gccactccct ggggctcttt cactcagcca acactgaagc 720
 tttgatgtac ccactctaca actcattcag agagctcgcc cagttccgcc tttcgcaaga 780
 tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctccccct gcctctactg aggaacccct 840
 ggtgcccaaa aaatctgttc cttcgggagc tgagatgcca gccaaagtgtg atcctgcttt 900
 20 gtccttcgat gccatcagca ctctgagggg agaatatctg ttctttaaag acagatattt 960
 ttggcgaaga tccactgga accctgaacc tgaatttcat ttgatttctg cattttggcc 1020
 ctctcttcca tcatatttgg atgctgcata tgaagttaac agcagggaca ccgtttttat 1080
 ttttaaaggga aatgagttct gggccatcag aggaatagag gtacaagcag gttatccaag 1140
 aggcattccat accctgggtt ttcctccaac cataaggaaa attgatgcag ctgtttctga 1200
 25 caaggaaaag aagaaaacat acttctttgc agcggacaaa tactggagat ttgatgaaaa 1260
 tagccagtc atggagcaag gcttccttag actaatagct gatgactttc caggagtga 1320
 gcctaagggt gatgctgtat tacaggcatt tggatttttc tacttcttca gtggatcatc 1380
 acagtttgag tttgacccca atgccaggat ggtgacacac atattaaaga gtaacagctg 1440
 gttacattgc taggcgagat agggggaaga cagatatggg tgtttttaat aaatctaata 1500
 30 attattcatc taatgtatta tgagccaaaa tgggttaattt ttcttgcatt ttctgtgact 1560
 gaagaagatg agccttgcat atatctgcat gtgtcatgaa gaatgtttct ggaattcttc 1620
 acttgctttt gaattgcact gaacagaatt aagaaatact catgtgcaat aggtgagaga 1680
 atgtattttc atagatgtgt tattacttcc tcaataaaaa gttttatttt gggcctgttc 1740
 ctt 1743

<210> 100
 <211> 1467
 <212> DNA
 35 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP11
 <310> XM009873

40 <400> 100

atggctccgg ccgctgggt ccgcagcgcg gccgcgcgcg ccctcctgcc ccgatgctg 60
 ctgctgtctg tccagccgcc gccgtgctg gcccgggctc tgccgcggga cgcaccac 120
 45 ctccatgccg agaggagggg gccacagccc tggcatgcag ccctgccag tagccggca 180
 cctgcccttg ccacgcagga agcccccg cctgccagca gcctcaggcc tccccgctgt 240
 ggcgtgcccg acccatctga tgggctgagt gcccgcaacc gacagaagag gttcgtgctt 300
 tctggcgggc gctgggagaa gacggacctc acctacagga tcttccggt cccatggcag 360
 ttggtgcagg agcaggtgcg gcagacgat ggcagggccc taaaggtatg gagcgatgtg 420
 50 acgccactca cctttactga ggtgcacgag ggccgtgctg acatcatgat cgacttcgcc 480
 aggtactggc atggggacga cctgccgttt gatgggcctg ggggcaccc tggccatgcc 540
 ttcttcccca agactcaccg agaaggggat gtccacttcg actatgatga gacctggact 600
 atcgggggat accagggcac agacctgctg caggtggcag cccatgaatt tggccacgtg 660
 ctggggctgc agcacacaac agcagccaa ggcctgatgt ccgccttcta cacctttcgc 720
 55 taccactga gtctcagccc agatgactgc aggggcgttc aacacctata tggccagccc 780
 tggccactg tcacctccag gacccagcc ctgggcccc aggtgggat agacaccaat 840
 gagattgcac cgctggagcc agacgcccc ccagatgcct gtgaggcctc ctttgacgcg 900
 gtctccacca tccgaggcga gctctttttc ttcaaagcgg gctttgtgtg gcgcctccgt 960
 gggggccagc tgcagcccg ctaccagca ttggcctctc gccactggca gggactgcc 1020
 60 agccctgtgg acgctgcctt cgaggatgcc cagggccaca tttggttctt ccaaggtgt 1080
 cagtactggg tgtacgacgg tgaaaagcca gtcctgggccc cgcacccct caccgagctg 1140
 ggccctggta ggttcccggt ccatgctgcc ttggtctggg gtcccagaa gaacaagatc 1200
 tacttcttcc gaggcaggga ctactggcgt ttccacccca gcacccggcg tgtagacagt 1260

cccgtagcccc gcagggccac tgactggaga ggggtgccct ctgagatcga cgctgccttc 1320
caggatgctg atggctatgc ctacttcctg cgcggccgcc tctactggaa gtttgaccct 1380
gtgaagtgga aggctctgga aggcttcccc cgtctcgtgg gtcttgactt ctttggtgtg 1440
gccgagcctg ccaacacttt cctctga 1467

5

<210> 101
<211> 1653
<212> DNA
10 <213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP12
<310> XM006272

15

<400> 101
atgaagtttc ttctaatact gtcctgcag gccactgctt ctggagctct tccccgaac 60
agctctacaa gcctggaaaa aaataatgtg ctatttgggtg agagatactt agaaaaattt 120
tatggccttg agataaacia acttccagtg acaaaaatga aatatagtgg aaacttaatg 180
20 aaggaaaaaa tccaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgaccgg gcaactggac 240
acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgatgtggag tccccgatgt ccatcatttc 300
agggaatgc caggggggcc cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360
tacacacctg acatgaaccg tgaggatgtt gactacgcaa tccgaaagc tttccaagta 420
tggagtaatg ttacccctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480
25 gtggtttttg cccgtggagc tcatggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540
ctagcccatg cttttggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgatgaggac 600
gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780
30 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnngagag gatccaaagg ccgtaatgtt cccacacctc 960
aaatatgttg acatcaacac atttcgcctc tctgctgatg acatacgtgg cattcagtc 1020
ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc ttgccaatc ctgacaattc agraccagct 1080
35 ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcactaccg tgggaaataa gatctttttc 1140
ttcaaagaca ggttcttctg gctgaagggt tctgagagac caaagaccag tgtaatttta 1200
atttcttctc tatggccaac cttgccatct ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260
agaaatcaag tttttctttt taaagatgac aaatactggt taattagcaa ttttaagacca 1320
gagccaaatt atcccaagag catacattct tttggttttc ctaactttgt gaaaaaaatt 1380
40 gatgcagctg tttttaaccc acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440
tggaggtatg atgaaaggag acagatgatg gaccctggtt atcccaaact gattaccaag 1500
aacttccaag gaatcgggcc taaaattgat gcagctctct actctaaaaa caatactac 1560
tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaaa 1620
acactgaaaa gcaatatgctg gtttggttgt tag 1653

45

<210> 102
<211> 1416
<212> DNA
50 <213> Homo sapiens

<400> 102
atgcatccag gggctcctggc tgccttctc ttcttgagct ggactcattg tcgggccctg 60
ccccttccca gtggtggtga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgagag 120
55 cgctacctga gatcatacta ccactctaca aatctcgagg gaatcctgaa ggagaatgca 180
gcaagctcca tgactgagag gctccgagaa atgcagcttt tcttcggctt agagggtgact 240
ggcaaaactg acgataacac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgagg ggttctctgat 300
gtgggtgaat acaatgtttt ccctcgaact cttaaatggt ccaaaatgaa ttttaacctac 360
agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaaa 420
60 gccttcaaag tttggtccga tgtaactcct ctgaatttta ccagacttca cgatggcatt 480
gctgacatca tgatctcttt tggaaattaag gagcatggcg acttctaccc atttgatggg 540
ccctctggcc tgctggctca tgcttttctc cctgggcca aattatggagg agatgcccac 600

5 tttgatgatg atgaaacctg gacaagtagt tccaaaggct acaacttgtt tcttgttgct 660
 gcgcatgagt tcggccactc cttaggtctt gaccactcca aggaccctgg agcactcatg 720
 tttcctatct acacctacac cggcaaaagc cactttatgc ttcctgatga cgatgtacaa 780
 gggatccagt ctctctatgg tccaggagat gaagacccca accctaaaca tccaaaaacg 840
 ccagacaaat gtgacccttc cttatccctt gatgccatta ccagtctccg aggagaaaca 900
 atgatcttta aagacagatt cttctggcgc ctgcatcctc agcagggtga tgcggagctg 960
 tttttaacga aatcattttg gccagaactt cccaaccgta ttgatgctgc atatgagcac 1020
 ccttctcatg acctcatctt catcttcaga ggtagaaaat tttgggctct taatggttat 1080
 10 gacattctgg aagggttatcc caaaaaata tctgaactgg gtcttccaaa agaagttaag 1140
 aagataagtg cagctgttca ctttgaggat acaggcaaga ctctcctgtt ctgaggaaac 1200
 caggctctgga gatatgatga tactaaccat attatggata aagactatcc gagactaata 1260
 gaagaagact tcccaggaat tgggtgataaa gtagatgctg tctatgagaa aaatggttat 1320
 atctattttt tcaacggacc catcacagttt gaatacagca tctggagtaa ccgtattgtt 1380
 15 cgcgtcatgc cagcaaattc cattttgtgg tgtaa 1416

<210> 103
 <211> 1749
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP14
 <310> NM004995

25 <400> 103

30 atgtctcccc cccaagacc cccccgttgt ctcttgetcc ccttgetcac gctcggcacc 60
 gcgctcgccct ccctcggttc ggcccaaagc agcagcttca gcccgaagc ctggctacag 120
 caatatggct acctgcctcc cggggaccta cgtacccaca cacagcgctc accccagtca 180
 ctctcagcgg ccctcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240
 gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtttggg 300
 gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaag cgtacgcca tccagggtct caaatggcaa 360
 cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacacccca aggtgggcga gtatgccaca 420
 35 tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgcttccgc 480
 gaggtgcccct atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggcgcacat catgatcttc 540
 tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgagggcgg ctctctggcc 600
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcttgggtggc tgtgcacgag 720
 ctggggccatg ccctggggct cgagcattcc agtgaccctt cggccatcat ggcacccttt 780
 40 taccagtggg tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccg gggcatccag 840
 caactttatg ggggtgagtc aggggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
 tcccggcctt ctgttctctga taaacccaaa aacccacact atgggcccac catctgtgac 960
 gggaaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020
 45 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgcccac tggccagttc 1080
 tggcggggcc tgcttgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaatcgtc 1140
 ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200
 aagcacatta aggagctggg ccgagggtct cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260
 tggatgcccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
 50 gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380
 gagtctccca gagggtcatt catgggcagc gatgaagtct tcaactactt ctacaagggg 1440
 aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta cccaagtca 1500
 gccctgaggg actggatggg ctgcccacgc ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggaggcgc gggggcggt gagcgcggt 1620
 55 gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgtc ctggtgctgg cggtgggcct tgcagttctc 1680
 ttcttcagac gccatgggac ccccaggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggac 1740
 aaggtctga 1749

60 <210> 104
 <211> 2010
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP15
<310> NM002428

5

<400> 104

atgggcagcg	acccgagcgc	gcccggacgg	ccgggctgga	cgggcagcct	cctcggcgac	60
cgggaggagg	cggcgcggcc	gcgactgctg	ccgctgctcc	tgggtgcttct	gggctgcctg	120
ggccttggcg	tagcggccga	agacgcggag	gtccatgccg	agaactggct	gcggctttat	180
10 ggctacctgc	ctcagcccag	ccgcatatg	tccaccatgc	gttccgcca	gatcttggcc	240
tcggcccttg	cagagatgca	gcgcttctac	gggatcccag	tcaccgggtg	gctcgacgaa	300
gagaccaagg	agtggatgaa	gcggccccgc	tgtgggggtgc	cagaccagtt	cggggtacga	360
gtgaaagcca	acctgcggcg	gcgtcggaag	cgctacgccc	tcaccgggag	gaagtggaa	420
aaccaccatc	tgacctttag	catccagaac	tacacggaga	agttgggctg	gtaccactcg	480
15 atggaggcgg	tgcgcagggc	cttccgcgtg	tgggagcagg	ccacgcccct	ggctctccag	540
gaggtgccct	atgaggacat	ccggctgcgg	cgacagaagg	aggccgacat	catggtactc	600
tttgctctcg	gcttccacgg	cgacagctcg	ccgtttgatg	gcaccgggtg	ctttctggcc	660
cagcctatt	tccctggccc	cggcctaggg	ggggacaccc	atthttgacgc	agatgagccc	720
tggaccttct	ccagcactga	cctgcatgga	aacaacctct	tcctggtggc	agtgcacgag	780
20 ctggggccacg	cgctggggct	ggagcactcc	agcaacccca	atgccatcat	ggcgccgttc	840
taccagtggg	aggacgttga	caacttcaag	ctgcccagg	acgatctccg	tggcatccag	900
cagctctacg	gtaccccaga	cggtcagcca	cagcctaccc	agcctctccc	cactgtgacg	960
ccacggcgcc	caggccggcc	tgaccaccgg	ccgcccggc	ctccccagcc	accaccccca	1020
ggtgggaagc	cagagcggcc	cccaaagccg	ggccccccag	tccagccccg	agccacagag	1080
25 cggcccgcacc	agtatggccc	caacatctgc	gacggggact	ttgacacagt	ggccatgctt	1140
cgcggggaga	tgttcgtgtt	caagggccgc	tggttctggc	gagtccggca	caaccgcgtc	1200
ctggacaact	atcccatgcc	catcgggcac	ttctggcggtg	gtctgcccgg	tgacatcagt	1260
gctgcctacg	agcgccaaga	cggtcgtttt	gtctttttca	aaggtgaccg	ctactggctc	1320
tttcgagaag	ogaacctgga	gcccggctac	ccacagccgc	tgaccagcta	tggcctgggc	1380
30 atcccctatg	accgcattga	cacggccatc	tgggtgggagc	ccacaggcca	caccttcttc	1440
ttccaagagg	acaggtactg	gcgcttcaac	gaggagacac	agcgtggaga	ccctgggtac	1500
cccaagccca	tcagtgtctg	gcaggggac	cctgcctccc	ctaaaggggc	cttcctgagc	1560
aatgacgcag	cctacaccta	cttctacaag	ggcaccaa	actggaaatt	cgacaatgag	1620
cgctgcgga	tggagcccgg	ctaccccaag	tccatcctgc	gggacttcat	gggctgccag	1680
35 gagcacgtgg	agccaggccc	ccgatggccc	gacgtggccc	ggccgcccct	caacccccac	1740
gggggtgcag	agcccggggc	ggacagcgca	gagggcgacg	tgggggatgg	ggatggggac	1800
tttggggccg	gggtcaacaa	ggacgggggc	agccgcgtgg	tgggtgcagat	ggaggagggtg	1860
gcacggacgg	tgaacgtggt	gatgggtgctg	gtgccaactgc	tgctgctgct	ctgcgtcctg	1920
ggcctcacct	acgcgctggt	gcagatgcag	cgcaagggtg	cggcacgtgt	cctgctttac	1980
40 tgcaagcgct	cgctgcagga	gtgggtctga				2010

<210> 105
<211> 1824
45 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> MMP16
50 <310> NM005941

<400> 105

atgatcttac	tcacattcag	cactggaaga	cggttggatt	tcgtgcatca	ttcgggggtg	60
tttttcttgc	aaacottgct	ttggatttta	tgtgctacag	tctgcggaac	ggagcagtat	120
55 ttcaatgtgg	aggtttgggt	acaaaagtac	ggctaccttc	caccgactga	ccccagaatg	180
tcagtgtctg	gctctgcaga	gaccatgcag	tctgccctag	ctgccatgca	gcagttctat	240
ggcattaaca	tgacaggaaa	agtggacaga	aacacaattg	actggatgaa	gaagccccga	300
tgcggtgtac	ctgaccagac	aagaggttagc	tccaaatttc	atattcgtcg	aaagcgatat	360
gcattgacag	gacagaaatg	gcagcacaag	cacatcactt	acagtataaa	gaacgtaact	420
60 ccaaaagtag	gagaccctga	gactcgtaaa	gctattcgcc	gtgcctttga	tgtgtggcag	480
aatgtaactc	ctctgacatt	tgaagaagtt	ccctacagtg	aattagaaaa	tggcaaacgt	540
gatgtggata	taaccattat	ttttgcatct	ggtttccatg	gggacagctc	tccctttgat	600

5 ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660
 cattttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
 tttctttag cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
 actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
 gatgatttac agggcatcca gaaaatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
 agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggctgaccc aaggaaaaat 960
 gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
 aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
 10 aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
 attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
 gggaattttg tgttctttta aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
 cctggttacc ctcagtactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggattgat 1320
 tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380
 agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
 15 aaagggatcc ctgaatctcc tcagggagca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
 ttctacaaag gaaaggagta ttggaaatc aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560
 catccaagat ccacccctca ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
 gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
 actgtgaaag ccatagtctat tgcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgatttg 1740
 20 gtttactactg tgttccagtt caagaggaaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

25 <210> 106
 <211> 1560
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30 <300>
 <302> MMP17
 <310> NM004141

35 <400> 106
 atgcagcagt ttggtggcct ggagggccacc ggcactcctgg acgaggccac cctggccctg 60
 atgaaaaccc cagctgctc cctgccagac ctccctgtcc tgaccagggc tgcaggaga 120
 cgccaggctc cagcccccac caagtggaaac aagaggaacc tgtcgtggag ggtccggagc 180
 tcccacggg actcaccact ggggcacgac acggtgcgtg cactcatgta ctacgccctc 240
 aaggtctgga ggcacattgc gcccctgaac ttccacgagg tggcgggag caccggccag 300
 40 atccagatcg acttctccaa ggccgacccat aacgacggct accccttca cggcccggc 360
 ggcaccgtgg cccacgcctt cttccccggc caccaccaca ccgcccggga caccacttt 420
 gacgatgacg aggcctggac cttccgctcc tggatgccc acgggatgga cctgtttgca 480
 gtggctgtcc acgagtgttg ccacgccatt ggtgaccgc tgcgtacgg gctccctac 540
 atcatgcggc cgtactacca gggcccgtg ggtgaccgc tgcgtacgg gctccctac 600
 gaggacaagg tgcgcgtctg gcagctgtac ggtgtgcggg agtctgtgtc tcccacggcg 660
 45 cagcccagg agcctcccct gctgccggag ccccagaca accggtccag cgcccggcc 720
 aggaaggacg tgccccacag atgcagcact cactttgacg cgggtggcca gatccgggg 780
 gaagctttct tcttcaaagg caagtacttc tggcggctga cgcgggaccg gcacctggtg 840
 tccctgcagc cggcacagat gcaccgcttc tggcggggcc tgccgctgca cctggacagc 900
 gtggacgccc tgtacgagcg caccagcgac cacaagatcg tcttctttaa aggagacagg 960
 50 tactgggtgt tcaaggacaa taacgtagag gaaggatacc cgcgccccgt ctccgacttc 1020
 agcctcccgc ctggcggcat cgacgctgcc ttctcctggg cccacaatga caggacttat 1080
 ttctttaagg accagctgta ctggcgctac gatgaccaca cgaggcacat ggaccccggc 1140
 tacccccggc agagccccct gtggagggtg gtcccagca cgtggagca cgccatgcgc 1200
 55 tggctccgac gtgcctccta cttcttcctg ggccaggagt actggaaagt gctggatggc 1260
 gagctggagg tggcaccggg gtaccacag tccacggccc gggactggct ggtgtgtgga 1320
 gactcacagg ccgatggatc tgtggctgcg ggcgtggagc cggcagaggg gccccgccc 1380
 cctccaggac aacatgacca gagccgctcg gaggcgggt acgaggtctg ctcatgcacc 1440
 tctggggcat cctctcccc gggggcccca ggccactgg tggctgccac catgctgctg 1500
 60 ctgctgccgc cactgtcacc aggcgcctg tggacagcg cccaggccct gacgctatga 1560

<210> 107

<211> 1983
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> MMP2
<310> NM004530

<400> 107

10	atggaggcgc	taatggcccg	gggcgcgctc	acgggtcccc	tgagggcgct	ctgtctcctg	60
	ggctgcctgc	tgagccacgc	cgccgcgcgc	ccgtcgccca	tcatacaagt	ccccggcgat	120
	gtcgccccc	aaacggacaa	agagttggca	gtgcaatacc	tgaacacctt	ctatggctgc	180
	cccaaggaga	gctgcaacct	gtttgtgctg	aaggacacac	taaagaagat	gcagaagttc	240
	tttggactgc	cccagacagg	tgatcttgac	cagaatacca	tcgagaccat	gcggaagcca	300
15	cgctgcggca	accagatgt	ggccaactac	aacttcttcc	ctcgcaagcc	caagtgggac	360
	aagaaccaga	tcacatacag	gatcattggc	tacacacctg	atctggaccc	agagacagtg	420
	gatgatgcct	ttgctcgtgc	cttccaagtc	tggagcgatg	tgaccccact	gcggttttct	480
	cgaatccatg	atggagaggg	agacatcatg	atcaactttg	gccgctggga	gcatggcgat	540
	ggatacccct	ttgacggtaa	ggacggactc	ctggctcatg	ccttcgcccc	aggcactggg	600
20	gttgggggag	actcccattt	tgatgacgat	gagctatgga	ccttgggaga	aggccaagtg	660
	gtccgtgtga	agtatggcaa	cgccgatggg	gagtactgca	agttcccctt	cttgttcaat	720
	ggcaaggagt	acaacagctg	cactgatact	ggccgcagcg	atggcttctc	ctggtgctcc	780
	accacctaca	actttgagaa	ggatggcaag	tacggcttct	gtcccatga	agccctgttc	840
	accatgggag	gcaacgctga	aggacagccc	tgcaagtttc	cattccgctt	ccagggcaca	900
25	tcctatgaca	gctgcaccac	tgagggccgc	acggatggct	accgctgggt	cggcaccact	960
	gaggactacg	accgcgacaa	gaagtatggc	ttctgcccct	agaccgccat	gtccactgtt	1020
	ggtgggaact	cagaagggtg	cccctgtgtc	ttccccttca	cttctctggg	caacaaatat	1080
	gagagctgca	ccagcgccgg	ccgcagtgc	ggaaagatgt	ggtgtgagac	cacagccaac	1140
	tacgatgacg	accgcaagtg	gggttctctg	cctgaccaag	ggtacagcct	gttctctctg	1200
30	gcagcccacg	agtttggcca	cgccatgggg	ctggagcact	ccaagacccc	tggggccctg	1260
	atggcaccca	tttacacctt	caccaagaac	ttcgcgtctg	cccaggatga	catcaagggc	1320
	attcaggagc	tctatggggc	ctctcctgac	attgaccttg	gcaccggccc	cacccccaca	1380
	ctgggcccct	tcaactcctg	gatctgcaaa	caggacattg	tatttgatgg	catcgctcag	1440
	atccgtggtg	agatcttctt	cttcaaggac	cggttcattt	ggcggactgt	gacgccacgt	1500
35	gacaagccca	tggggcccct	gctggtggcc	acattctggc	ctgagctccc	ggaaaagatt	1560
	gatgcggtat	acgaggcccc	acaggaggag	aaggctgtgt	tctttgcagg	gaatgaatac	1620
	tggatctact	cagccagcac	cctggagcga	gggtacccca	agccactgac	cagcctggga	1680
	ctgccccctg	atgtccagcg	agtggatgcc	gcctttaact	ggagcaaaaa	caagaagaca	1740
	tacatctttg	ctggagacaa	attctggaga	tacaatgagg	tgaagaagaa	aatggatcct	1800
40	ggctttccca	agtcacatgc	agatgcctgg	aatgccatcc	ccgataacct	ggatgcgctc	1860
	gtggacctgc	agggcgggcg	tcacagctac	ttcttcaagg	gtgcctatta	cctgaagctg	1920
	gagaacccaa	gtctgaagag	cgtgaagttt	ggaagcatca	aatccgactg	gctaggctgc	1980
	tga						1983

45 <210> 108
<211> 1434
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> MMP2
<310> XM006271

55 <300>
<302> MMP3
<310> XM006271

<400> 108

60	atgaagagtc	ttccaatcct	actgttgctg	tgcggtggcag	tttgctcagc	ctatccattg	60
	gatggagctg	caaggggtga	ggacaccagc	atgaaccctg	ttcagaaata	tctagaaaac	120
	tactacgacc	tcgaaaaaga	tgtgaaacag	tttgtttaga	gaaaggacag	tggctcctgt	180

	gttaaaaaaa	tccgagaaat	gcagaagttc	cttggattgg	aggtgacggg	gaagctggac	240
	tccgacactc	tggaggtgat	gcgcaagccc	aggtgtggag	ttcctgacgt	tggtcacttc	300
	agaacctttc	ctggcatccc	gaagtggagg	aaaaccacc	ttacatacag	gatttgtaat	360
5	tatacaccag	atgtgcaaaa	agatgctgtt	gatttctgtg	ttgagaaagc	tctgaaagtc	420
	tgggaagagg	tgactccact	cacattctcc	aggctgtatg	aaggagaggc	tgatataatg	480
	atctcttttg	cagtttagaga	acatggagac	ttttaccctt	ttgatggacc	tggaaatggt	540
	ttggcccatg	cctatgcccc	tgggccaggg	attaatggag	atgcccactt	tgatgatgat	600
	gaacaatgga	caaaggatac	aacagggacc	aatttatttc	tcgttgctgc	tcatgaaatt	660
10	ggccactccc	tgggtctctt	tactcagcc	aacactgaag	ctttgatgta	cccactctat	720
	cactcactca	cagacctgac	tgggttccgc	ctgtctcaag	atgatataaa	tggcattcag	780
	tccctctatg	gacctcccc	tgactcccct	gagaccccc	tggtaccac	ggaacctgtc	840
	cctccagaac	ctgggacgcc	agccaactgt	gatcctgctt	tgtcctttga	tgctgtcagc	900
	actctgaggg	gagaaatcct	gatctttaa	gacaggcact	tttggcgcaa	atccctcagg	960
15	aagcttgaac	ctgaattgca	tttgcctct	tcatttttgg	catctcttcc	ttcaggcggtg	1020
	gatgccgcat	atgaagttac	tagcaaggac	ctcgttttca	tttttaaagg	aaatcaattc	1080
	tgggccatca	gaggaaatga	ggtacgagct	ggatacccaa	gaggcatcca	caccttaggt	1140
	ttccctccaa	ccgtgaggaa	aatcgatgca	gccattttctg	ataaggaaaa	gaacaaaaca	1200
	tatttctttg	tagaggacaa	atactggaga	tttgatgaga	agagaaattc	catggagcca	1260
20	ggctttccca	agcaaatagc	tgaagacttt	ccagggattg	actcaaagat	tgatgctgtt	1320
	tttgaagaat	ttgggttctt	ttatttcttt	actggatctt	cacagttgga	gtttgacca	1380
	aatgcaaga	aagtgcacaca	cactttgaag	agtaacagct	ggcttaattg	ttga	1434
	<210> 109						
25	<211> 1404						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
30	<302> MMP8						
	<310> NM002424						
	<400> 109						
35	atgttctccc	tgaagacgct	tccatttctg	ctcttactcc	atgtgcagat	ttccaaggcc	60
	tttctgtgat	cttctaaaga	gaaaaataca	aaaactgttc	aggactacct	ggaaaagtcc	120
	taccaattac	caagcaacca	gtatcagctc	acaaggaaga	atggcactaa	tgtgatcggt	180
	gaaaagctta	aagaaatgca	gcgatttttt	gggttgaatg	tgacggggaa	gccaaatgag	240
	gaaactctgg	acatgatgaa	aaagcctcgc	tgtggagtgc	ctgacagtgg	tggttttatg	300
40	ttaacccag	gaaaccccaa	gtgggaacgc	actaacttga	cctacaggat	tcgaaactat	360
	acccacacgc	tgacagaggc	tgaggtagaa	agagctatca	aggatgcctt	tgaactctgg	420
	agtgttgcat	cacctctcat	cttcaccagg	atctcacagg	gagaggcaga	tatcaacatt	480
	gctttttacc	aaagagatca	cgggtgacaat	tctccatttg	atggacccaa	tggaaatcctt	540
	gctcatgcct	ttcagccagg	ccaaggtatt	ggaggagatg	ctcattttga	tgccgaagaa	600
45	acatggacca	acacctccgc	aaattacaac	ttgtttcttg	ttgctgctca	tgaatttggc	660
	cattcttttg	ggctcgtcca	ctcctctgac	cctgggtgcct	tgatgtatcc	caactatgct	720
	ttcagggaaa	ccagcaacta	ctcactccct	caagatgaca	tcgatggcat	tcaggccatc	780
	tatggacttt	caagcaacc	tatccaacct	actggacca	gcacacccaa	accctgtgac	840
	cccagtttga	catttgatgc	tatcaccaca	ctccgtggag	aaatactttt	ctttaaagac	900
50	aggtacttct	ggagaaggca	tcctcagcta	caaagagtgc	aaatgaattt	tatttctcta	960
	ttctggccat	cccttccaac	tggtatacag	gctgcttatg	aagattttga	cagagacctc	1020
	attttctctat	ttaaaggcaa	ccaatactgg	gctctgagtg	gctatgatat	tctgcaaggt	1080
	tatcccaagg	atatatcaaa	ctatggcttc	cccagcagcg	tccaagcaat	tgacgcagct	1140
	gttttctaca	gaagtaaaac	atacttcttt	gtaaatgacc	aattctggag	atatgataac	1200
55	caaagacaat	tcattggagcc	aggttatccc	aaaagcatat	caggtgcctt	tccaggaata	1260
	gagagtaaag	ttgatgcagt	tttccagcaa	gaacatttct	tccatgtctt	cagtggacca	1320
	agatattacg	catttgatct	tattgtctag	agagttacca	gagttgcaag	aggcaataaa	1380
	tggcttaact	gtagatatgg	ctga				1404
60	<210> 110						
	<211> 2124						
	<212> DNA						

<213> Homo sapiens.

<300>

<302> MMP9

5 <310> XM009491

<400> 110

atgagcctct ggcagccctt ggtcctgggtg ctccctgggtg tgggctgctg ctttctgctg 60
cccagacagc gccagtccac ccttgtgtctc ttccctggag acctgagaac caatctcacc 120
10 gacaggcagc tggcagagga atacctgtac cgctatgggt acactcgggt ggagagatg 180
cgtggagagt cgaatctctt ggggcctgctg ctgctgtctt tccagaagca actgtccctg 240
cccagaccg gtgagctgga tagcgccacg ctgaaggcca tgcgaacccc acggtgctgg 300
gtcccagacc tgggcagatt ccaaaccttt gagggcgacc tcaagtggca ccaccacaac 360
atcacctatt ggatccaaaa ctactcggaa gacttgccgc gggcgggtgat tgacgacgc 420
15 tttgcccgcg ccttcgcact gtggagcgcg gtgacgcgcg tcaccttcac tcgctgttac 480
agccgggacg cagacatcgt catccagttt ggtgtcgcgg agcacggaga cgggtatccc 540
ttcgacggga aggacgggct cctggcacac gcctttcctc ctggcccggt cattcaggga 600
gacgcccatt tcgacgatga cgagttgtgg tccttgggca agggcgctgt ggttccaact 660
cggtttgga aacgagatgg cgcggcctgc cacttcccct tcatcttcca gggccgctcc 720
20 tactctgcct gcaccaccga cggctcgtcc gacggcttgc cctggtgcag taccacggcc 780
aactacgaca ccgacgaccg gtttggcttc tgcccagcgg agagactcta caccaggac 840
ggcaatgctg atgggaaacc ctgccagttt ccattcatct tccaaggcca atcctactcc 900
gcctgcacca cggacggctc ctccgacggc taccgctggt gcgccaccac cgccaactac 960
gaccgggaca agctcttcgg cttctgcccg acccgagctg actcgacggt gatggggggc 1020
25 aactcggcgg gggagctgtg cgtcttcccc ttcactttcc tgggtaagga gtactcgacc 1080
tgtaccagcg agggccgcgg agatgggcgc ctctggtgctg ctaccacctc gaactttgac 1140
agcgacaaga agtggggctt ctgcccggac caaggataca gtttgttctt cgtggcggcg 1200
catgagttcg gccacgcgct gggcttagat cattcctcag tgccggaggc gctcatgtac 1260
cctatgtacc gcttcaactga ggggcccccc ttgcataagg acgacgtgaa tggcatccgg 1320
30 cacctctatg gtccctgcgc tgaacctgag ccacggcctc caaccaccac cacaccgcag 1380
cccacggctc ccccgacggg ctgccccacc ggacccccca ctgtccacct ctcagagcgc 1440
cccacagctg gccccacagg tccccctca gctggcccca caggtcccc cactgctggc 1500
ccttctacgg ccaactactgt gcctttgagt ccggtggacg atgcctgcaa cgtgaacatc 1560
ttcgacgcca tcgaggagat tgggaaccag ctgtatttgt tcaaggatgg gaagtactgg 1620
35 cgattctctg agggcagggg gagccggccg caggggccct tccttatcgc cgacaagtgg 1680
cccgcgctgc cccgcaagct ggactcgggtc tttgaggagc ggtctccaa gaagcttttc 1740
ttcttctctg ggcgccaggt gtgggtgtac acaggcgcgt cgggtgctggg cccgagggct 1800
ctggacaagc tgggcctggg agccgacgtg cccaggtga ccggggccct ccgagtggtc 1860
agggggaaga tgctgctgtt cagcgggcgg gcctctgga ggttcgacgt gaaggcgcag 1920
40 atggtggatc cccggagcgc cagcggagtg gaccggatgt tccccggggt gcctttggac 1980
acgcacgacg tcttcagta ccgagagaaa gcctatttct gccaggaccg cttctactgg 2040
cgcgtgagtt cccggagtga gttgaaccag gtggaccaag tgggctacgt gacctatgac 2100
atcctgcagt gccctgagga ctag 2124

45

<210> 111

<211> 2019

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50

<300>

<302> PKC alpha

<310> NM002737

55

<400> 111

atggctgacg ttttccccgg caacgactcc acggcgtctc aggacgtggc caaccgcttc 60
gcccgcacaag gggcgctgag gcagaagaac gtgcacgagg tgaaggacca caaatctatc 120
gcgcgcttct tcaagcagcc caccttctgc agccactgca ccgacttcat ctgggggttt 180
gggaaacaag gcttcagtg ccaagtttgc tgttttggg tccacaagag gtgccatgaa 240
60 tttgttactt tttctgtcc ggggtcggat aagggaaccc acactgatga cccaggagc 300
aagcacaagt tcaaaatcca cacttacgga agccccacct tctgcgatca ctgtgggtca 360
ctgctctatg gacttatcca tcaagggatg aaatgtgaca cctgcgatat gaacgttcac 420

	aagcaatg	tcacatga	ccccagc	ctc	tgccgaat	g	atcacact	ga	gaagagggg	480
	cggtatt	taaggtg	ggttgc	gat	gaaaagc	tc	atgtcac	agt	acgagatgc	540
	aaaaat	tcctatg	tcacacg	gg	ctttcag	atc	cttatgt	gaa	gctgaaact	600
5	attcctg	atc	ccaaga	atga	aagcaag	caa	aaaaccaa	ccatccg	ctc	660
	ccgcagt	gga	atgagtc	ctt	tacattc	aaa	ttgaaac	ctt	cagacaa	720
	tctgtag	aaa	tctggg	actg	ggatcga	aca	aaggaat	g	acttcat	780
	tttggag	ttt	cggagct	gat	gaagatg	ccg	gccagt	ggat	ggtaca	840
	gaagaag	gtg	agtacta	caa	cgtaccc	att	ccggaag	ggg	acgagga	900
	ctcaggc	caga	aattcg	agaa	agccaa	actt	ggccctg	ctg	gcaacaa	960
10	tctgaag	aca	ggaaaca	acc	ttccaac	aac	cttgacc	gag	tgaaact	1020
	ttcctcat	gg	tgttggg	aaa	ggggag	tttt	ggaaag	gtga	tgcttg	1080
	acagaag	aac	tgtatgc	aat	caaaat	cctg	aagaag	gatg	tggtgat	1140
	gtggagt	gca	ccatgg	taga	aaagcg	atg	ttggcc	ctg	ttgacaa	1200
	acgcagt	gc	actcct	gctt	ccagac	agt	gatcg	gctgt	acttcg	1260
15	aacggtg	ggg	acctcat	gta	ccacatt	cag	caagtag	gaa	aatttta	1320
	gtattct	atg	cgccag	agat	ttccat	cga	ttgttct	ttt	ttcataa	1380
	tataggg	atc	tgaagt	taga	taacgt	catg	ttggatt	cag	aaggaca	1440
	gactttg	gga	tgtgca	aggga	acacat	gatg	gatggag	tca	cgaccag	1500
	actccag	att	atatcg	cccc	agagata	atc	gcttat	cagc	cgatgg	1560
20	tggtggg	cct	atggcg	tcct	gttgtat	gaa	atgctt	gccg	ggcagcc	1620
	gaagatg	aag	acgagc	tatt	tcagtc	tatc	atggag	caca	acgtttc	1680
	ttgtcca	agg	ggctgt	ttc	tatctg	caaa	ggactg	atga	ccaaaca	1740
	ctgggct	gtg	ggcctg	aggg	ggagagg	gac	gtgagag	c	atgcctt	1800
	gactggg	aaa	aactgg	agaa	cagggag	atc	cagccac	cat	tcaagcc	1860
25	aaaggag	cag	agaact	ttga	caagtt	cttc	acacgag	gac	agcccgt	1920
	gatcagc	tgg	ttattg	ctaa	catagac	cag	tctgatt	ttt	aagggtt	1980
	ccccagt	ttt	tgacccc	cat	cttacag	agt	gcagtat	ga		2019
30	<210> 112									
	<211> 2022									
	<212> DNA									
	<213> Homo sapiens									
35	<300>									
	<302> PKC beta									
	<310> X07109									
	<400> 112									
40	atggctg	acc	cggctgc	ggg	gccgcgc	ccg	agcaggg	ggc	aggagag	60
	gcccgc	aaa	gcgcctc	ccg	gcagaag	aac	gtgcatg	agg	tcaaga	120
	gcccgc	cttct	tcaagc	agcc	caccttc	ctgc	agccact	gca	ccgactt	180
	gggaag	cagg	gattcc	agt	ccaagt	tttg	tgctttt	gtg	tgacaa	240
	tttgtc	acat	tctcct	gccc	tgccgt	gac	aagggt	ccag	cctccg	300
45	aaacaca	agt	ttaaga	tcca	cacgtac	tcc	agcccc	acgt	tttgtg	360
	ctgctgt	atg	gactcat	cca	ccagggg	atg	aatgtg	taca	cctgcat	420
	aagcgct	gcg	tgatgat	gt	tcccagc	ctg	tgtggc	acgg	accacac	480
	cgcattc	taca	tccagg	cccc	catcgac	cagg	gacgtc	ctca	ttgtcct	540
	aaaaac	ccttg	tacctat	gga	ccccaat	ggc	ctgtcag	atc	cctacg	600
50	attcccc	gatc	ccaaa	agtga	gagcaa	acag	aagacca	aaaa	ccatcaa	660
	cctgagt	gga	atgag	acatt	tagattt	cag	ctgaa	agaat	cggaca	720
	tcagtag	aga	tttggg	attg	ggatttg	acc	agcagga	atg	acttc	780
	tttggg	attt	ctgaac	ttca	tgatg	ggct	ggttta	agtt	actgag	840
	gaggaag	ggc	agtact	tcaa	tgtgc	ctgtg	ccaccag	aag	gaagtga	900
55	ctgcggc	caga	aatttg	agag	ggcca	agatc	agtcagg	gaa	ccaaggt	960
	acgacca	aaca	ctgtct	ccaa	atttgac	aac	aatggc	aaaca	gagacc	1020
	gatttta	act	tccta	atgg	gctggg	gaa	ggcagc	tttg	gcaaggt	1080
	cgaaaag	gca	cagatg	agct	ctatg	ctgtg	aagatc	ctga	agaagg	1140
	gatgatg	acg	tggagt	gcac	tatgg	tggag	aagcgg	gtg	tggcc	1200
60	cccttc	ctga	cccag	ctcca	ctcctg	cttc	cagacc	atgg	accgc	1260
	gagtac	gtga	atgggg	gcga	cctcat	gtat	cacatcc	agc	aagtc	1320
	ccccat	gctg	tatttt	acgc	tgcagaa	att	gccatcg	gtc	tgttctt	1380

5 ggcattcattt accgtgacct aaaacttgac aacgtgatgc tcgattctga gggacacatc 1440
aagattgccg attttggcat gtgtaaggaa aacatctggg atggggtgac aaccaagaca 1500
ttctgtggca ctccagacta catcgcccc gagataattg cttatcagcc ctatgggaag 1560
tccgtggatt ggtgggcatt tggagtcctg ctgtatgaaa tgttggctgg gcaggcacc 1620
tttgaagggg aggatgaaga tgaactcttc caatccatca tggaaacaaa cgtagcctat 1680
cccaagtcta tgtccaagga agctgtggcc atctgcaaag ggctgatgac caaacacca 1740
ggcaaacgtc tgggttgtgg acctgaaggc gaacgtgata tcaaagagca tgcatttttc 1800
cggatatattg attgggagaa acttgaacgc aaagagatcc agccccctta taagccaaaa 1860
gcttgtgggc gaaatgctga aaacttcgac cgatttttca cccgccatcc accagtccta 1920
10 acacctcccg accaggaagt catcaggaat attgaccaat cagaattcga aggattttcc 1980
tttgttaact ctgaattttt aaaacccgaa gtcaagagct aa 2022

<210> 113
15 <211> 2031
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
20 <302> PKC delta
<310> NM006254

<400> 113
25 atggcgccgt tcctgcgcat cgccttcaac tcctatgagc tgggctccct gcaggccgag 60
gacgaggcga accagccctt ctgtgccgtg aagatgaagg aggcgctcag cacagagcgt 120
gggaaaacac tgggtgcagaa gaagccgacc atgtatcctg agtggaaagtc gacgttcgat 180
gcccacatct atgaggggagc cgtcatccag attgtgctaa tgcgggcagc agaggagcca 240
gtgtctgagg tgaccgtggg tgtgtcggtg ctggccgagc gctgcaagaa gaacaatggc 300
aaggctgagt tctggctgga cctgcagcct caggccaagg tgttgatgtc tgttcagtat 360
30 ttctggagg acgtggattg caaacaatct atgcgcagtg aggacgaggc caagttccca 420
acgatgaacc gcccgaggagc catcaaacag gccaaaatcc actacatcaa gaacctagag 480
tttatcgcca ccttcttttg gcaaccaccc ttctgttctg tgtgcaaaga ctttgtctgg 540
ggcctcaaca agcaaggcta caaatgcagg caatgtaacg ctgccatcca caagaaatgc 600
atcgacaaga tcatcggcag atgcactggc accgcggcca acagccggga cactatattc 660
35 cagaaagaac gcttcaacat cgacatgccg caccgcttca aggttcacaa ctacatgagc 720
cccaccttct gtgaccactg cggcagccctg ctctggggac tgggtgaagca gggattaaag 780
tgtgaagact cgggcagtaa tgtgcacctt aaatgccggg agaagggtggc caacctctgc 840
ggcatcaacc agaagctttt ggctgaggcc ttgaaccaag tcaccagag agcctcccg 900
agatcagact cagcctcttc agagcctgtt gggatatatc agggtttcga gaagaagacc 960
40 ggagttgctg gggaggacat gcaagacaac agtgggacct acggcaagat ctgggagggc 1020
agcagcaagt gcaacatcaa caacttcata ttccacaagg tcctgggcaa aggcagcttc 1080
gggaagggtg tgcttgga gctgaagggc agaggagagt actctgccat caaggccctc 1140
aagaaggatg tggctctgat cgacgacgac gtggagtga ccatgggtga gaagcgggtg 1200
ctgacacttg ccgcagagaa tccctttctc acccacctca tctgcacctt ccagaccaag 1260
45 gaccacctgt tctttgtgat ggagttcttc aacggggggg acctgatgta ccacatccag 1320
gacaaaggcc gctttgaact ctaccgtgcc acgttttatg ccgctgagat aatgtgtgga 1380
ctgcagtttc tacacagcaa gggcatcatt tacagggacc tcaaactgga caatgtgctg 1440
ttggaccggg atggccacat caagattggc gactttggga tgtgcaaaga gaacatattc 1500
ggggagagcc gggccagcac cttctgcggc acccctgact atatcgcccc tgagatccta 1560
50 cagggcctga agtacacatt ctctgtggac tgggtggtctt tcggggctct tctgtacgag 1620
atgctcattg gccagtcctc cttccatggg gatgatgagg atgaactctt cgagtcctac 1680
cgtgtggaca cgccacatta tccccgctgg atcaaccaag agtccaagga catcctggag 1740
aagctctttg aaagggaaac ctgggactctg ctggaaaagc ggaggttga gccaccttc 1860
cccttcttca agaccataaa cagagactac agtaactttg accaggagtt cctgaacgag 1920
55 aggcccaaag tgaagtcacc cgacaagaac ctcatcgact ccatggacca gtctgcattc 1980
aaggcgccg gctggttct cctttgtgaa ccccaaattc gaggacctcc tggaaagattg a 2031

60 <210> 114
<211> 2049
<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC eta

5 <310> NM006255

<400> 114

atgtcgtctg gcaccatgaa gttcaatggc tattttgaggg tccgcatcgg tgaggcagtg 60
gggctgcagc ccacccgctg gtccctgcgc cactcgtctt tcaagaaggg ccaccagctg 120
10 ctggaccctt atctgacggt gagcgtggac cagggtgcgc tgggcccagac cagcaccag 180
cagaagacca acaaacccac gtacaacgag gagttttgcg ctaacgtcac cgacggcggc 240
cacctcgagt tggcgtctt ccacgagacc cccctgggct acgacttcgt ggccaactgc 300
accctgcagt tccaggagct cgtcggcagc accggcgcct cggacacctt cgagggttg 360
gtggatctcg agccagaggg gaaagtattt gtggtaataa cccttaccgg gagtttctact 420
15 gaagctactc tccagagaga ccggtacttc aaacatttta ccaggaagcg ccaaagggct 480
atgcgaaggg gagtccacca gatcaatgga cacaagtcca tggccacgta tctgaggcag 540
cccactact gctctcactg cagggagttt atctggggag tggttgggaa acaggggttat 600
cagtgccaag tgtgcacctg tgtcgtccat aaacgtgcc atcatctaata tgttacagcc 660
20 tgtacttgcc aaaacaatat taacaaagtg gattcaaaaga ttgcagaaca gaggttcggg 720
atcaacatcc cacacaagtt cagcatccac aactacaaag tgccaacatt ctgcatcac 780
tgtggctcac tgctctgggg aataatgcga caaggacttc agtgtaaaat atgtaaaatg 840
aatgtgcata ttgatgtca agcgaacgtg gccctaact gtggggtaaa tgcggtggaa 900
cttgccaaga cctggcagg gatgggtctc caaccgggaa atatttctcc aacctcgaaa 960
25 ctggtttcca gatcgacct aagacgacag ggaaaggaga gcagcaaaga aggaaatggg 1020
attgggggta attcttccaa ccgacttggt atcgacaact ttgagttcat ccgagtggtg 1080
gggaagggga gttttgggaa ggtgatgctt gcaagagtaa aagaaacagg agacctctat 1140
gctgtgaagg tgctgaagaa ggacgtgatt ctgctggatg atgatgtgga atgcaccatg 1200
accgagaaaa ggatcctgtc tctggcccgc aatcacccct tcctcactca gttgttctgc 1260
tgctttcaga ccccgatcg tctgtttttt gtgatggagt ttgtgaatgg ggggtgacttg 1320
30 atgttccaca ttcagaagtc tcgtcgtttt gatgaagcac gagctcgctt ctatgctgca 1380
gaaatcattt cggctctcat gttcctccat gataaaggaa tcactatag agatctgaaa 1440
ctggacaatg tcctgttgga ccacgagggg cactgtaaac tggcagactt cggaatgtgc 1500
aaggagggga tttgcaatgg tgtcaccacg gccacattct gtggcagcc agactatata 1560
gctccagaga tcctccagga aatgctgtac gggcctgcag tagactgggt ggcaatgggc 1620
35 gtgttgctct atgagatgct ctgtggtcac gcgccttttg aggcagagaa tgaagatgac 1680
ctctttgagg ccatactgaa tgatgaggtg gtctacccta cctggctcca tgaagatgcc 1740
acagggatcc taaaatcttt catgaccaag aacccccacca tgcgcttggg cagcctgact 1800
cagggaggcg agcacgccat ctgagacat ccttttttta aggaaatcga ctgggcccag 1860
ctgaaccatc gccaaataga accgcctttc agaccagaa tcaaatccc agaagatgtc 1920
40 agtaattttg accctgactt cataaaggaa gagccagttt taactccaat tgatgagga 1980
catcttccaa tgattaacca ggatgagttt agaaactttt cctatgtgtc tccagaattg 2040
caaccatag 2049

45 <210> 115

<211> 948

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50 <300>

<302> PKC epsilon

<310> XM002370

<400> 115

atgttggcag aactcaaggg caaagatgaa gtatatgctg tgaaggcttt aaagaaggac 60
gtcatccttc aggatgatga cgtggactgc acaatgacag agaagaggat tttggctctg 120
gcacggaaac accgtacct tacccaactc tactgctgct tccagaccaa ggaccgcctc 180
tttttcgtca tggaaatagt aaatgggtga gacctcatgt ttcagattca gcgctcccga 240
aaattcgacg agcctcgctc acggttctat gctgcagag tcacatcggc cctcatgttc 300
60 ctccaccagc atggagtcac ctacagggat ttgaaactgg acaacatcct tctggatgca 360
gaaggtcact gcaagctggc tgacttcggg atgtgcaagg aagggtattc gaatgggtgtg 420
acgaccacca cgttctgtgg gactcctgac tacatagctc ctgagatcct gcaggagttg 480

5 gagtatggcc cctccgtgga ctggtgggccc ctgggggtgc tgatgtacga gatgatggct 540
 ggacagcctc cctttgaggg cgacaatgag gacgacctat ttgagtccat cctccatgac 600
 gacgtgctgt acccagtcctg gctcagcaag gaggtgtca gcatcttgaa agctttcatg 660
 acgaagaatc cccacaagcg cctgggctgt gtggcatcgc agaattggcg ggacgcctac 720
 aagcagcacc cattcttcaa agagattgac tgggtgctcc tggagcagaa gaagatcaag 780
 ccacccttca aaccacgcat taaaacaaaa agagacgtca ataattttga ccaagacttt 840
 acccgggaag agccggtact cacccttgtg gacgaagcaa ttgtaaagca gatcaaccag 900
 gaggaattca aaggtttctc ctactttggt gaagacctga tgcctga 948

10 <210> 116
 <211> 1764
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> PKC iota
 <310> NM002740

20 <400> 116
 atgtcccaca cggtcgcagg cggcggcagc ggggaccatt cccaccaggt ccgggtgaaa 60
 gcctactacc gcggggatat catgataaca cattttgaac cttccatctc ctttgagggc 120
 ctttgcaatg aggttcgaga catgtgttct tttgacaacg aacagctctt caccatgaaa 180
 tggatagatg aggaaggaga cccgtgtaca gtatcatctc agttggagtt agaagaagcc 240
 25 ttttagacttt atgagctaaa caaggattct gaactcttga ttcattgtgt cccttgtgta 300
 ccagaacgtc ctgggatgcc ttgtccagga gaagataaat ccatctaccg tagagggtgca 360
 cgccgctgga gaaagcttta ttgtgccaat ggccacactt tccaagccaa gcgtttcaac 420
 aggcgtgctc actgtgccat ctgcacagac cgaatatggg gacttggacg ccaaggatat 480
 aagtgcacat actgcaaaact cttggttcat aagaagtgcc ataaactcgt cacaattgaa 540
 30 tgtgggcggc attctttgcc acaggaacca gtgatgccca tggatcagtc atccatgcat 600
 tctgaccatg cacagacagt aattccatat aatccttcaa gtcatgagag tttggatcaa 660
 gttggtgaag aaaaagaggc aatgaacacc agggaaagtg gcaaagcttc atccagtcta 720
 ggtcttcagg attttgattt gctccgggta ataggaagag gaagttagtc caaagtactg 780
 ttggttcgat taaaaaaaaac agatcgtatt tatgcaatga aagttagtga aaaagagctt 840
 35 gttaatgatg atgaggatat tgattgggta cagacagaga agcatgtgtt tgagcaggca 900
 tccaatcatc ctttctctgt tgggtgcat tcttgccttc agacagaaaag cagattgttc 960
 tttgttatag agtatgtaaa tggaggagac ctaatgtttc atatgcagcg acaaagaaaa 1020
 ctctctgaag aacatgccag attttactct gcagaaatca gtctagcatt aaattatctt 1080
 catgagcgag ggataattta tagagatttg aaactggaca atgtattact ggactctgaa 1140
 40 ggccacatta aactcactga ctacggcatg tgtaagggaag gattacggcc aggagatata 1200
 accagcactt tctgtggtac tcctaattac attgctcctg aaattttaag aggagaagat 1260
 tatggtttca gtgttgactg gtgggtctct ggagtgtcga tgtttgagat gatggcagga 1320
 aggtctccat ttgatattgt tgggagctcc gataaccctg accagaacac agaggattat 1380
 ctcttccaag ttatttttga aaaacaaatt cgcataaccac gttctctgtc tgtaaaagct 1440
 45 gcaagtgttc tgaagagttt tcttaataag gaccctaagg aacgattggg ttgtcatcct 1500
 caaacaggat ttgctgatata tcaggagcac ccgttcttcc gaaatgttga ttgggatgat 1560
 atggagcaaa aacagggtgg acctcccttt aaaccaaata tttctgggga atttggtttg 1620
 gacaactttg attctcagtt tactaatgaa cctgtccagc tcaactccaga tgacgatgac 1680
 attgtgagga agattgatca gtctgaattt gaagggtttt agtatatcaa tcctcttttg 1740
 50 atgtctgcag aagaatgtgt ctga 1764

55 <210> 117
 <211> 2451
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> PKC mu
 <310> XM007234

<400> 117

atgtatgata agatcctgct ttttcgccat gaccctacct ctgaaaacat ccttcagctg 60
 gtgaaagcgg ccagtgatat ccaggaaggg gatcttattg aagtgggtctt gtcagcttcc 120
 gccacctttg aagactttca gattcgtooc cacgctctct ttgttcattc atacagagct 180
 ccagctttct gtgatcactg tggagaaatg ctgtgggggc tggtagctca aggtctttaa 240
 5 tgtgaagggg gtggtctgaa ttaccataag agatgtgcat ttaaaatacc caacaattgc 300
 agcgggtgtga ggcggagaag gctctcaaac gtttccctca ctgggggtcag caccatccgc 360
 acatcatctg ctgaactctc tacaagtgcc cctgatgagc ccttctctga aaaatcacca 420
 tcagagtctg ttattgggtc agagaagagg tcaaattctc aatcatacat tggacgacca 480
 attcaccttg acaagatttt gatgtctaaa gttaaagtgc cgcacacatt tgcattccac 540
 10 tcctacaccc ggccacaggt gtgccagtag tgcaagaagc ttctgaaggg gcttttcagg 600
 cagggcttgc agtgcaaaaga ttgcagattc aactgccata aacgttgtgc accgaaagta 660
 ccaacaact gccttggcga agtgaccatt aatggagatt tgcttagccc tggggcagag 720
 tctgatgtgg tcatggaaga agggagtgat gacaatgata gtgaaaggaa cagtgggctc 780
 atggatgata tggagaagc aatgggtcaa gatgcagaga tggcaatggc agagtggcac 840
 15 aacgacagtg gcgagatgca agatccagac ccagaccacg aggacgcca cagaaccatc 900
 agtccatcaa caagcaacaa tatcccactc atgagggtag tgcagtctgt caaacacacg 960
 aagaggaaaa gcagcacagt catgaaagaa ggatggatgg tccactacac cagcaaggac 1020
 acgctgcgga aacggcacta ttggagattg gatagcaaat gtattaccct ctttcagaat 1080
 gacacaggaa gcaggtacta caaggaaatt cctttatctg aaattttgtc tctggaacca 1140
 20 gtaaaaactt cagctttaat tctaatggg gccaatctc attgtttcga aatcactacg 1200
 gcaaatgtag tgtattatgt gggagaaaat gtggtcaatc cttccagccc atcaccaaat 1260
 aacagtgttc tcaccagtgg cgttgggtgca gatgtggcca ggatgtggga gatagccatc 1320
 cagcatgccc ttatgccgt cattcccaag ggctcctccg tgggtacagg aaccaacttg 1380
 cacagagata tctctgtgag tatttcagta tcaaattgcc agattcaaga aatgtggac 1440
 25 atcagcacag tatatcagat ttttctctgat gaagtactgg gttctggaca gtttggaatt 1500
 gtttatggag gaaaacatcg taaaacagga agagatgtag ctattaaaat cattgacaaa 1560
 ttacgatttc caacaaaaa agaaagccag cttcgtaatg aggttgcaat tctacagaac 1620
 cttcatcacc ctgggtgtgt aaatttggag tgtatgtttg agacgcctga aagagtgttt 1680
 30 gttgttatgg aaaaactcca tggagacatg ctggaaatga tcttgtaag tgaaaagggc 1740
 aggttgccag agcacataac gaagttttta attactcaga tactcgtggc tttgcccagc 1800
 cttcatttta aaaatatcgt tcaactgtgac ctcaaacccag aaaatgtgtt gctagcctca 1860
 gctgatcctt ttctcaggt gaaactttgt gatttttggt ttgcccggat cattggagag 1920
 aagtctttcc ggaggtcagt ggtgggtacc cccgcttacc tggctcctga ggtcctaagg 1980
 35 aacaagggct acaatcgctc tctagacatg tggctctgtt gggtcatcat ctatgtaagc 2040
 ctaagcggca cattcccatt taatgaagat gaagacatac acgaccaaat tcagaatgca 2100
 gctttcatgt atccacaaa tccctggaag gaaatatctc atgaagccat tgatcttacc 2160
 aacaatttgc tgcaagtaaa aatgagaaag cgctacagtg tggataagac cttgagccac 2220
 ccttggctac aggactatca gacctgggta gatttgcgag agctggaatg caaaatcggg 2280
 40 gagegctaca taccatga aagtgtgac ctgaggtggg agaagtatgc aggcgagcag 2340
 gggctgcagt accccacaca cctgatcaat ccaagtgtca gccacagtga cactcctgag 2400
 actgaagaaa cagaaatgaa agcctcgggt gagcgtgtca gcacccatg a 2451

<210> 118
 45 <211> 2673
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 50 <302> PKC nu
 <310> NM005813

<400> 118
 55 atgtctgcaa ataattcccc tccatcagcc cagaagtctg tattaccac agctattcct 60
 gctgtgcttc cagctgcttc tccgtgttca agtccaaaga cgggactctc tgcccagctc 120
 tctaattgaa gcttcagtg accatcactc accaactcca gaggctcagt gcatacagtt 180
 tcatttctac tgcaaatgg cctcacacgg gagagtgtta ccattgaagc ccaggaactg 240
 tctttatctg ctgtcaagga tcttgtgtgc tccatagttt atcaaaagt tccagagtgt 300
 ggattctttg gcatgtatga caaaattctt ctctttcgcc atgacatgaa ctcagaaaac 360
 60 attttgcagc tgattacctc agcagatgaa atacatgaag gagacctagt ggaagtgggt 420
 ctttcagctt tagccacagt agaagacttc cagattcgtc cacatactct ctatgtacat 480
 tcttacaag ctctacttt ctgtgattac tgtgggtaga tgctgtggg attggtacgt 540

caaggactga aatgtgaagg ctgtggatta aattaccata aacgatgtgc cttcaagatt 600
 ccaaataact gtagtggagt aagaaagaga cgtctgtcaa atgtatcttt accaggaccc 660
 ggcctctcag ttccaagacc cctacagcct gaatatgtag cccttcccag tgaagagtca 720
 catgtccacc aggaaccaag taagagaatt ccttcttggg gtggctgccc aatctggatg 780
 5 gaaaagatgg taatgtgcag agtgaaagtt ccacacacat ttgctgttca ctcttacacc 840
 cgtcccacga tatgtcagta ctgcaagcgg ttactgaaag gcctctttcg ccaaggaatg 900
 cagtgtaaag attgcaaatt caactgccat aaacgctgtg catcaaaagt accaagagac 960
 tgccttggag aggttacttt caatggagaa ccttccagtc tgggaacaga tacagatata 1020
 ccaatggata ttgacaataa tgacataaat agtgatagta gtcgggggtt ggatgacaca 1080
 10 gaagagccat cccccccaga agataagatg ttcttcttgg atccatctga tctcgatgtg 1140
 gaaagagatg aagaagccgt taaaacaatc agtccatcaa caagcaataa tattccgcta 1200
 atgagggttg tacaatccat caagcacaca aagaggaaga gcagcacaat ggtgaaggaa 1260
 ggggtggatg tccattacac cagcagggat aacctgagaa agaggcatta ttggagactt 1320
 gacagcaaat gtctaacatt atttcagaat gaatctggat caaagtatta taaggaaatt 1380
 15 ccactttcag aaattctccg catatcttca ccacgagatt tcacaaacat ttcacaaggc 1440
 agcaatccac actgttttga aatcattact gatactatgg tatacttcgt tgggtgagaa 1500
 aatggggaca gctctcataa tcctgttctt gctgccactg gagttggact tgatgtagca 1560
 cagagctggg aaaaagcaat tcgccaagcc ctcatgcctg ttactcctca agcaagtgtt 1620
 tgcacttctc cagggcaagg gaaagatcac aaagatttgt ctacaagtat ctctgtatct 1680
 20 aattgtcaga ttcaggagaa tgtggatc agtactgttt accagatctt tgcagatgag 1740
 gtgcttgggt caggccagtt tggcatcggt tatggaggaa aacatagaaa gactgggagg 1800
 gatgtggcta ttaaagtatg tgataagatg agattcccca caaaacaaga aagtcactc 1860
 cgtaatgaag tggctatttt acagaatttg caccatcctg ggattgtaaa cctggaatgt 1920
 atgtttgaaa ccccgaaacg agtctttgta gtaatggaaa agctgcatgg agatatgttg 1980
 25 gaaatgattc tatccagtga gaaaagtcgg cttccagaac gaattactaa attcatggtc 2040
 acacagatac ttgttgcttt gaggaatctg cattttaaga atattgtgca ctgtgattta 2100
 aagccagaaa atgtgctgct tgcacagca gagccatttc ctcaggtgaa gctgtgtgac 2160
 tttggatttg cagcgcacat tggtgaaaag tcattcagga gatctgtggt aggaactcca 2220
 gcatacttag cccctgaagt tctccggagc aaagggttaca accgttccct agatatgttg 2280
 30 tcagtgggag ttatcatcta tgtgagcctc agtggcacat ttccctttta tgaggatgaa 2340
 gatataaatg accaaatcca aaatgctgca tttatgtacc caccaaacc atggagagaa 2400
 atttctgggt aagcaattga tctgataaac aatctgcttc aagtgaagat gagaaaacgt 2460
 tacagtgttg acaaactctc tagtcatccc tggctacagg actatcagac ttggcttgac 2520
 cttagagaat ttgaaactcg cattggagaa cgttacatta cacatgaaag tgatgatgct 2580
 35 cgctgggaaa tacatgcata cacacataac cttgtatacc caaagcactt cattatggct 2640
 cctaattccag atgatatgga agaagatcct taa 2673

<210> 119
 40 <211> 2121
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 45 <302> PKC tau
 <310> NM006257

<400> 119
 50 atgtcgccat ttcttcggat tggcttgtcc aactttgact ggggtcctg ccagtcttgt 60
 cagggcgagg ctgttaaccc ttactgtgct gtgctcgta aagagtatgt cgaatcagag 120
 aacgggcaga tgtatatcca gaaaaagcct accatgtacc caccctggga cagcactttt 180
 gatgccata tcaacaaggg aagagtcagc cagatcattg tgaaaggcaa aaacgtggac 240
 ctcactctctg aaaccaccgt ggagctctac tcgctggctg agaggtgcag gaagaacaac 300
 gggaagacag aaatatggtt agagctgaaa cctcaaggcc gaatgctaag gaatgcaaga 360
 55 tactttcttg aaatgagtga cacaaggac atgaatgaat ttgagacgga aggcctcttt 420
 gctttgcatc agcgccgggg tgccatcaag caggcaaagg tccaccacgt caagtgccac 480
 gagttcactg ccaccttctt cccacagccc acattttgct ctgtctgcca cgagtttgtc 540
 tggggcctga acaaacaggc ctaccagtgc cgacaatgca atgcagcaat tcacaagaag 600
 tgtattgata aagttatagc aaagtgcaca ggatcagcta tcaatagccg agaaaccatg 660
 60 ttccacaagg agagattcaa aattgacatg ccacacagat ttaaagtcta caattacaag 720
 agcccgaact tctgtgaaca ctgtgggacc ctgctgtggg gactggcacg gcaaggactc 780
 aagtgtgatg catgtggcat gaatgtgcat catagatgcc agacaaagggt ggccaacctt 840

	tgtggcataa	accagaagct	aatggctgaa	gcgctggcca	tgattgagag	cactcaacag	900
	gctcgctgct	taagagatac	tgaacagatc	ttcagagaag	gtccgggtga	aattgggtctc	960
	ccatgctcca	tcaaaaatga	agcaaggccg	ccatgtttac	cgacaccggg	aaaaagagag	1020
5	cctcagggca	tttcctggga	gtctccgttg	gatgaggtgg	ataaaatgtg	ccatcttcca	1080
	gaacctgaac	tgaacaaaga	aagaccatct	ctgcagatta	aactaaaaat	tgaggatttt	1140
	atcttgcaca	aaatgttggg	gaaaggaagt	tttggcaagg	tcttcctggc	agaattcaag	1200
	aaaaccaatc	aatttttctg	aataaaggcc	ttaaagaaag	atgtgggtctt	gatggacgat	1260
	gatgttgagt	gcacgatggg	agagaagaga	gttctttcct	tggcctggga	gcatccgttt	1320
10	ctgacgcaca	tggtttgtac	attccagacc	aaggaaaacc	tcttttttgt	gatggagtac	1380
	ctcaacggag	gggacttaat	gtaccacatc	caaagctgcc	acaagttcga	cctttccaga	1440
	gcgacgtttt	atgctgctga	aatcattctt	ggtctgcagt	tccttcattc	caaaggaata	1500
	gtctacaggg	acctgaagct	agataacatc	ctgttagaca	aagatggaca	tatcaagatc	1560
	gcggattttg	gaatgtgcaa	ggagaacatg	ttaggagatg	ccaagacgaa	taccttctgt	1620
15	gggacacctg	actacatcgc	cccagagatc	ttgctgggtc	agaaatacaa	ccactctgtg	1680
	gactgggtgt	ccttcggggg	tctcctttat	gaaatgctga	ttggtcagtc	gcctttccac	1740
	gggcaggatg	aggaggagct	cttcactctc	atccgcatgg	acaatccctt	ttaccacagg	1800
	tggctggaga	aggaagcaaa	ggaccttctg	gtgaagctct	tcgtgcgaga	acctgagaag	1860
	aggctgggcg	tgaggggaga	catccgccag	caccctttgt	ttcgggagat	caactgggag	1920
20	gaacttgaac	gggaaggagat	tgaccaccgc	ttccggccga	aagtgaatc	accatttgac	1980
	tgcagcaatt	tcgacaaaga	attcttaaac	gagaagcccc	ggctgtcatt	tgccgacaga	2040
	gcactgatca	acagcatgga	ccagaatatg	ttcaggaact	tttcttcat	gaacccccgg	2100
	atggagcggc	tgatatcctg	a				2121
25	<210> 120						
	<211> 1779						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
30	<300>						
	<302> PKC zeta						
	<310> NM2744						
35	<400> 120						
	atgcccagca	ggaccgaccc	caagatggaa	gggagcggcg	gccgcgtccg	cctcaaggcg	60
	cattacgggg	gggacatctt	catcaccagc	gtggacgccg	ccacgacctt	cgaggagctc	120
	tgtgaggaag	tgagagacat	gtgtcgtctg	caccagcagc	acccgctcac	cctcaagtgg	180
	gtggacagcg	aaggtgacct	ttgcacgggtg	tctctccaga	tggagctgga	agaggctttc	240
40	cgctggcccc	gtcagtgacg	ggatgaaggc	ctcatcattc	atgttttccc	gagcaccctt	300
	gagcagcctg	gcctgccatg	tccgggagaa	gacaaatcta	tctaccggcg	gggagccaga	360
	agatggagga	agctgtaccg	tgccaacggc	cacctcttcc	aagccaagcg	ctttaacagg	420
	agagcgtact	gcggtcagtg	cagcgagagg	atatggggcc	tcgcgaggca	aggctacagg	480
	tgatcaact	gcaaactgct	ggtccataag	cgctgccacg	gcctcgtccc	gctgacctgc	540
45	aggaagcata	tggtattctg	catgccttcc	caagagcctc	cagtagacga	caagaacgag	600
	gacgcogacc	ttccttccga	ggagacagat	ggaattgctt	acatttcctc	atcccggaa	660
	catgacagca	ttaaagacga	ctcggaggac	cttaagccag	ttatcgatgg	gatggatgga	720
	atcaaaatct	ctcaggggct	tgggctgcag	gactttgacc	taatcagagt	catcggggcg	780
	gggagctacg	ccaagggtct	cctgggtgcg	ttgaagaaga	atgaccaa	ttacgccatg	840
50	aaagtgggtga	agaaagagct	ggtgcattgat	gacgaggata	ttgactgggt	acagacagag	900
	aagcacgtgt	ttgagcaggg	atccagcaac	cccttcctgg	tcggattaca	ctcctgtctc	960
	cagacgacaa	gtcgggttgt	cctgggtcatt	gagtacgtca	acggcgggga	cctgatgttc	1020
	cacatgcaga	ggcagaggaa	gctccctgag	gagcacgcca	ggttctacgc	ggccgagatc	1080
	tgcatcgccc	tcaacttcct	gcacgagagg	gggatcatct	acagggacct	gaagctggac	1140
55	aacgtcctcc	tggatgcgga	cgggcacatc	aagctcacag	actacggcat	gtgcaaggaa	1200
	ggcctggggc	ctggtgacac	aacgagcact	ttctgcggaa	ccccgaatta	catcgcccc	1260
	gaaatcctgc	ggggagagga	gtacgggttc	agcgtggact	ggtgggctgt	gggagtcctc	1320
	atgttttgaga	tgatggccgg	gcgctccccg	ttcgacatca	tcaccgacaa	cccggacatg	1380
	aacacagagg	actacctttt	ccaagtgate	ctggagaagc	ccatccggat	cccccggttc	1440
60	ctgtccgtca	aagcctccca	tgtttttaaa	ggatttttaa	ataaggaccc	caaagagagg	1500
	ctcggctgcc	ggccacagac	tggattttct	gacatcaagt	cccacgcgtt	cttccgcacc	1560
	atagactggg	acttgctgga	gaagaagcag	gcgctccctc	cattccagcc	acagatcaca	1620
	gacgactacg	gtctggacaa	ctttgacaca	cagttcacca	gcgagcccgt	gcagctgacc	1680

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740
atcaacccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

5 <210> 121
<211> 576
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> VEGF
<310> NM003376

<400> 121
15 atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgctt tgctgctcta cctccaccat 60
gccaaagtgg cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120
gtgaagttca tggatgtcta tcagcgagc tactgccatc caatcgagac cctgggtggac 180
atcttccagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgcccctg 240
atgcatgacg ggggctgctg caatgacgag ggcctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300
20 aacatcacca tgcagattat gcgatcaaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360
agcttcctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420
aatccctgtg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480
tgtaaatggt cctgcaaaaa cacagactcg cggtgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540
gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cggtga 576

25

<210> 122
<211> 624
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens

<300>
<302> VEGF B
<310> NM003377

35 <400> 122
atgagccctc tgctccgccc cctgctgctc gccgcactcc tgcagctggc ccccgcccag 60
gccctgtgtc ccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgc atggatagat 120
gtgtatctc gcgtacctg ccagccccgg gaggtggtgg tgcccttgac tgtggagctc 180
40 atgggcaccg tggccaaaca gctggtgccc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtggtggc 240
tgctgcccctg acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt ccggatgcag 300
atcctcatga tccggtaccc gagcagtcag ctgggggaga tgtccctgga agaacacagc 360
cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgcgtgta agccagacag ggctgccact 420
ccccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cggagcacc 480
45 tccccagctg acatcaccca tcccactcca gcccagggc cctctgcccc cgctgcaccc 540
agcaccacca gcgcctgac ccccgacact gccgcgccc ctgccgacgc cgcagcttcc 600
tccgttgcca agggcggggc ttag 624

50 <210> 123
<211> 1260
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <300>
<302> VEGF C
<310> NM005429

<400> 123
60 atgcacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tgttctctgc tcgccgctgc gctgetcccc 60
ggctctcgcg aggcgcccgc cgccgcccgc gccttcagat ccggactcga cctctcggac 120
gcggagcccg acgcgggcca gggcacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

cggtctgtgt ccagtgtaga tgaactcatg actgtactct acccagaata ttggaaaatg 240
tacaagtgtc agctaaggaa aggaggctgg caacataaca gagaacaggc caacctcaac 300
tcaaggacag aagagactat aaaatttgcg gcagcacatt ataatacaga gatcttgaag 360
agtattgata atgagtggag aaagactcaa tgcattgccac gggagggtgtg tatagatgtg 420
gggaaggagt ttggagtcgc gacaaacacc ttctttaaac ctccatgtgt gtccgtctac 480
agatgtgggg gttgctgcaa tagtgagggg ctgcagtgcg tgaacaccag cagcagctac 540
ctcagcaaga cgttatttga aattacagtg cctctctctc aaggcccaaa accagtaca 600
atcagttttg ccaatcacac ttcttgccga tgcattgtct aactggatgt ttacagacaa 660
gttcattcca ttattagacg ttccctgccg gcaacactac cacagtgtca ggcagcgaac 720
aagacctgcc ccaccaatta catgtggaat aatcacatct gcagatgcct ggctcaggaa 780
gattttatgt tttcctcgga tgctggagat gactcaacag atggattcca tgacatctgt 840
ggaccaaaaca aggagctgga tgaagagacc tgcagtgtg tctgcagagc ggggcttcgg 900
cctgccagct gtggaccca caaagaacta gacagaact catgccagtg tgtctgtaaa 960
aacaactct tccccagcca atgtggggcc aaccgagaat ttgatgaaaa cacatgccag 1020
tgtgtatgta aaagaacctg cccagaaat caaccctaa atcctggaaa atgtgctgt 1080
gaatgtacag aaagtccaca gaaatgcttg ttaaaaggaa agaagttcca ccaccaaaaca 1140
tgcagctgtt acagacggcc atgtacgaac cgccagaagg cttgtgagcc aggattttca 1200
tatagtgaag aagtgtgtcg ttgtgtccct tcatattgga aaagaccaca aatgagctaa 1260

<210> 124
<211> 1074
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> VEGF D
<310> AJ000185

<400> 124
atattcaaaa tgtacagaga gtgggtagtg gtgaatgttt tcatgatgtt gtacgtccag 60
ctggtgcagg gctccagtaa tgaacatgga ccagtgaagc gatcatctca gtccacattg 120
gaacgatctg aacagcagat cagggtgctg tctagtttgg aggaactact tcgaattact 180
cactctgagg actggaagct gtggagatgc aggttgaggc tcaaaagtgt taccagtatg 240
gactctcgct cagcatccca tgggtccact aggtttgcgg caactttcta tgacattgaa 300
acactaaaag ttatagatga agaattggcaa agaactcagt gcagccctag agaaacgtgc 360
gtggagggtg ccagtgaagc ggggaagagt accaacacat tcttcaagcc ccctgtgtg 420
aacgtgttcc gatgtggtgg ctgttgcaat gaagagagcc ttatctgtat gaacaccagc 480
acctcgtaaa tttccaaaca gctctttgag atatcagtgc ctttgacatc agtacctgaa 540
ttagtgcctg ttaaagttgc caatcataca ggttgtaagt gcttgccaac agccccccgc 600
catccatact caattatcag aagatccatc cagatccctg aagaagatcg ctgttcccat 660
tccaagaaac tctgtcctat tgacatgcta tgggatagca acaaatgtaa atgtgttttg 720
caggaggaaa atccacttgc tggaaacaga gaccactctc atctccagga accagctctc 780
tgtggggccac acatgatgtt tgacgaagat cgttgcgagt gtgtctgtaa aacaccatgt 840
cccaaagatc taatccagca ccccaaaaac tgcagttgct ttgagtgtca agaaagtctg 900
gagacctgct gccagaagca caagctattt caccagaca cctgcagctg tgaggacaga 960
tgcccctttc ataccagacc atgtgcaagt ggcaaaacag catgtgcaaa gcattgccgc 1020
tttccaaagg agaaaagggc tgcccagggg cccacagcc gaaagaatcc ttga 1074

<210> 125
<211> 1314
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
<302> E2F
<310> M96577

<400> 125
atggccttgg ccggggcccc tgcggggcgc ccatgcgcgc cggcgctgga ggcctgtctc 60
ggggccggcg cgctgcggct gctcgactcc tgcagatcg tcatcatctc cgcgcgcag 120

```

gacgccagcg ccccgccggc tcccaccggc cccgcccggc ccgcccggc cccctgcgac 180
cctgacctgc tgctcttcgc cacaccgcag gcgccccggc ccacaccag tgcgccggc 240
cccgcgctcg gccgccggc ggtgaagcgg aggtgggacc tggaaactga ccatcagtac 300
ctggccgaga gcagtgggccc agctcggggc agaggccgcc atccaggaaa aggtgtgaaa 360
5 tccccggggg agaagtcacg ctatgagacc tctactgaatc tgaccaccaaa gcgcttcctg 420
gagctgctga gccactcggc tgacgggtgc gtcgacctga actggggtgc cgaggtgctg 480
aaggtgcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcac ccagtcatt 540
gccaagaagt ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgtcggc 600
ggacggcttg aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660
10 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720
cagcgccctg cctacgtgac gtgtcaggac cttcgtagca ttgcagaccc tgcagagcag 780
atggttatgg tgatcaaagc ccttcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840
aactttcaga tctcccttaa gagcaaacaa ggcccgatcg atgttttcct gtgccctgag 900
gagaccgtag gtgggatcag ccctgggaag accccatccc aggaggtcac ttctgaggag 960
15 gagaacaggg ccactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcatc tccccctca 1020
tccctcacca cagatcccag ccagtctcta ctacgcctgg agcaagaacc gctgttgtcc 1080
cggtatggga gcctgcgggc tcccggtgac gaggaccgcc tgtccccgct ggtggcgccc 1140
gactcgctcc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tcctccctga ggagttcatc 1200
agcctttccc caccacacga ggccctcgac taccacttcg gcctcgagga gggcgagggc 1260
20 atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gacctcacc ccctggattt ctga 1314

```

```

<210> 126
<211> 166
25 <212> DNA
    <213> Human papillomavirus

```

```

<300>
<302> EBER-1
30 <310> Jo2078

```

```

<400> 126
ggacctacgc tgccctagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccacccg 60
tcccgggtac aagtcccggg tggtagggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120
35 tttctgccgt cttcggtaaa gtaccagctg gtggtccgca tgtttt 166

```

```

<210> 127
<211> 172
40 <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

```

```

<300>
<302> EBER-2
45 <310> J02078

```

```

<400> 127
ggacagccgt tgccctagtg gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60
cccagggtca agtcccggg gaggagaaga gaggttccc gcctagagca tttgcaagtc 120
50 aggattctct aatccctctg ggagaagggt attcggcttg tccgctattt tt 172

```

```

<210> 128
<211> 651
55 <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

```

```

<300>
<302> NS2
60 <310> AJ238799

```

```

<400> 128

```

atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcgggtt tcgtaggtct gatactcttg 60
 accttgtcac cgcactataa gctgttcctc gctagggtca tatggtggtt acaatatttt 120
 atcaccaggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccc cctcaacgt tcgggggggc 180
 5 cgcgatgccg tcactctcct cagctgcgcg atccaccag agctaattct taccatcacc 240
 aaaatcttgc tcgccatact cggtcactc atggtgctcc aggttggtat aaccaaagt 300
 ccgtacttcg tgcgcgcaca cgggctcatt cgtgcatgca tgctggtgcg gaaggttgct 360
 gggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagttggccg cactgacagg tacgtacgtt 420
 tatgaccatc tcacccact gcgggactgg gccacgcgg gcctacgaga ccttgcggtg 480
 10 gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
 accgcggcgt gtggggacat catcttgggc ctgccgtct ccgccgcag ggggaggag 600
 atacatctgg gaccggcaga cagccttga gggcagggtt ggcgactcct c 651

<210> 129
 15 <211> 161
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 20 <302> NS4A
 <310> AJ238799

<400> 129
 25 gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60
 gcagcgtggg cattgtgggc aggatcatct tgtccgaaa gccggccatc attcccgcaga 120
 gggaaagtcct ttaccgggag ttcgatgaga tggaagagt c 161

<210> 130
 30 <211> 783
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 35 <302> NS4B
 <310> AJ238799

<400> 130
 40 gcctcacacc tcccttacat cgaacaggga atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
 gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtgggtgaa 120
 tccaagtggc ggaccctcga agccttctgg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
 atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240
 gcattcacag cctctatcac cagcccgctc accacccaac ataccctcct gtttaacatc 300
 45 ctggggggat ggggtggccgc ccaacttgct cctcccagcg ctgcttctgc ttctgtaggc 360
 gccggcatcg ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaaggtgct tgtggatatt 420
 ttggcagggt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgtgg cctttaaggt catgagcggc 480
 gagatgccct ccaccgagga cctgggttaac ctactcctg ctatcctctc ccctggcgcc 540
 ctagtctgct gggctcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtgggccc aggggagggg 600
 50 gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttcgcttcgc ggggtaacca cgtctcccc 660
 acgcactatg tgctgagag cgacgtgca gcacgtgtca ctcatcct ctctagtctt 720
 accatcactc agctgctgaa gaggcttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780
 tgc 783

55 <210> 131
 <211> 1341
 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

60 <300>
 <302> NS5A
 <310> AJ238799

<400> 131
 tccggctcgt ggctaagaga tgtttgggat tggatatgca cgggtgtgac tgatttcaag 60
 acctggctcc agtccaagct cctgccgcga ttgccgggag tccccctctt ctcatgtcaa 120
 5 cgtgggtaca agggagctctg gcggggcgac ggcatcatgc aaaccacctg cccatgtgga 180
 gcacagatca ccggacatgt gaaaaacggt tccatgagga tcgtggggcc taggacctgt 240
 agtaacacgt ggcatggaac attccccatt aacgcgtaca ccacggggcc ctgcacgccc 300
 tccccggcgc caaattattc tagggcgctg tggcgggtgg ctgctgagga gtacgtggag 360
 gttacgcggg tgggggattt ccactacgtg acgggcatga ccactgacaa cgtaaagtgc 420
 10 ccgtgtcagg ttccggcccc cgaattcttc acagaagtgg atggggtgag gttgcacagg 480
 tacgctccag cgtgcaaacc cctcctacgg gaggaggtca cattcctggt cgggctcaat 540
 caatacctgg ttgggtcaca gctcccattg gagcccgaa cggacgtagc agtgctcact 600
 tccatgtctc ccgacccctc ccacattacg gcggagacgg ctaagcgtag gctggccagg 660
 ggatctcccc cctccttggc cagctcatca gctagccagc tgtctgcgcc ttccttgaag 720
 15 gcaacatgca ctaccogtca tgactccccg gacgctgacc tcatcgaggc caacctcctg 780
 tggcggcgagg agatggggcg gaacatcacc cgcgtggagt cagaaaataa ggtagtaatt 840
 ttggactctt tcgagccgct ccaagcggag gaggatgaga gggaaagtac cgttccggcg 900
 gagatcctgc ggagggtccag gaaattccct cgagcgatgc ccatatgggc acgcccggat 960
 tacaaccctc cactgttaga gtccctggaag gacccggact acgtccctcc agtggtacac 1020
 20 ggggtgtccat tgccgcctgc caaggcccct ccgataccac ctccacggag gaagaggacg 1080
 gttgtcctgt cagaatctac cgtgtcttct gccttggcgg agctcgccac aaagaccttc 1140
 ggcagctccg aatcgtcggc cgtcgacagc ggcacggcaa cggcctctcc tgaccagccc 1200
 tccgacgacg cgcgacgggg atccgacgtt gactcgtact cctccatgcc ccccttgag 1260
 ggggagccgg gggatcccga tctcagcgac ggggtcttgg ctaccgtaag cgaggaggct 1320
 25 agtgaggacg tcgtctgctg c 1341

<210> 132
 <211> 1772
 30 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS5B
 35 <310> AJ238799

<400> 132
 tcgatgtcct acacatggac aggcgccttg atcacgccat gcgctgcgga ggaaaccaag 60
 ctgcccatac atgcactgag caactctttg ctccgtcacc acaacttggg ctatgtctaca 120
 40 acatctcgca gcgcaagcct gcggcagaag aaggtcacct ttgacagact gcaggtcctg 180
 gacgaccact accgggacgt gctcaaggag atgaaggcga aggcgtccac agttaaggct 240
 aaacttctat ccgtggagga agcctgtaag ctgacgcccc cacattcggc cagatctaaa 300
 tttggctatg gggcaaaagga cgtccggaac ctatccagca aggcgttaa ccacatccgc 360
 tccgtgtgga aggacttgct ggaagacact gagacaccaa ttgacaccac catcatggca 420
 45 aaaaatgagg ttttctgcgt ccaaccagag aagggggggc gcaagccagc tcgccttacc 480
 gtattcccag atttgggggt tcgtgtgtgc gagaaaatgg ccctttacga tgtgtctcc 540
 accctccctc aggcctgat gggctcttca tacggattcc aatactctcc tggacagcgg 600
 gtcgagttcc tggatgaatgc ctggaaagcg aagaaatgcc ctatgggctt cgcataatgc 660
 accgctgtt ttgactcaac ggtcactgag aatgacatcc gtgttgagga gtcaatctac 720
 50 caatgtttgt acttggcccc cgaagccaga caggccataa ggtcgtcac agagcggctt 780
 tacatcgggg gccccctgac taattctaaa gggcagaact gcggctatcg ccggtgcgc 840
 gcgagcgggt tactgacgac cagctgcggg aataccctca catgttactt gaaggccgct 900
 gcggcctgtc gagctgcgaa gctccaggac tgcacgatgc tcgtatgagg agacgacct 960
 gtogttatct gtgaaagcgc ggggacccaa cgagcctacg ggccttcacg 1020
 55 gaggtatga ctagatactc tgccccccct ggggacccgc ccaaaccaga atacgacttg 1080
 gagttgataa catcatgtc ctccaatgtg tcagtgcgc acgatgcac tggcaaaagg 1140
 gtgtactatc tcaccogtga cccaccacc ccccttgccg gggctgcgtg ggagacagct 1200
 agacacactc cagtcaattc ctggctaggc aacatcatca tgtatgcgcc cacttgtgg 1260
 gcaaggatga tctgatgac tcattcttcc tccatcttcc tagctcagga acaacttgaa 1320
 60 aaagccctag attgtcagat ctacggggcc tggtactcca ttgagccact tgacctacct 1380
 cagatcattc aacgactcca tggccttagc gcattttcac tccatagtta ctctccaggt 1440
 gagatcaata ggggtggcttc atgcctcagg aaacttgggg taccgccctt gcgagtctgg 1500

agacatcggg ccagaagtgt ccgcgctagg ctactgtccc aggggggggag ggctgccact 1560
 tgtggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaagc tcaaactcac tccaatcccg 1620
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttcggtgctg gttacagcgg gggagacata 1680
 5 tatcacagcc tgtctcgtgc ccgaccccg tggttcattg ggtgcctact cctactttct 1740
 gtaggggtag gcatctatct actccccaac cg 1772

<210> 133
 <211> 1892
 10 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS3
 15 <310> AJ238799

<400> 133
 cgcctattac ggcctactcc caacagacgc gaggcctact tggctgcac atcactagcc 60
 20 tcacaggccg ggacaggaac caggtcgagg gggagggtcca agtgggtctcc accgcaacac 120
 aatcttttct ggcgacctgc gtcaatggcg tgtgttgagc tgtctatcat ggtgccggct 180
 caaagaccct tgccggccca aaggggccaa tcacccaaat gtacaccaat gtggaccagg 240
 acctcgtcgg ctggcaagcg cccccgggg cgcgttcctt gacaccatgc acctgcggca 300
 gctcgagact ttacttggtc acgaggcatg ccgatgtcat tccgggtgcgc cggcggggcg 360
 25 acagcagggg ggcctactc tccccaggc cgtctccta cttgaagggc tcttcggggc 420
 gtccactgct ctgcccctcg gggcacgctg tgggcatctt tccgggtgcc gtgtgcaccc 480
 gaggggttgc gaaggcggtg gactttgtac ccgtcgagtc tatggaaacc actatgcggg 540
 ccccggtctt cacggacaac tcgtcccctc cggccgtacc gcagacattc caggtggccc 600
 atctacacgc ccctactggt agcggcaaga gcaataaggt gccgggtgcg tatgcagccc 660
 30 aaggggtataa ggtgcttgct ctgaaccctg ccgtcgccgc caccctaggt ttcggggcgt 720
 atatgtctaa ggcacatggt atcgacccta acatcagaac cggggtaagg accatcacca 780
 cgggtgcccc catcacgtac tccacctatg gcaagtttct tgccgacggg ggttgctctg 840
 ggggcgcccta tgacatcata atatgtgatg agtgccactc aactgactcg accactatcc 900
 tgggcacatc cacagtcctg gaccaagcgg agacggctgg agcgcgactc gtcgtgctcg 960
 35 ccaccgctac gcctccggga tcggtcaccg tgccacatcc aaacatcgag gaggtggctc 1020
 tgtccagcac tggagaaatc cccttttatg gcaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080
 gggggaggca cctcattttc tgccattcca agaagaaatg tgatgagctc gccgcgaagc 1140
 tgtccggcct cggactcaat gctgtagcat attaccgggg ccttgatgta tccgtcatac 1200
 caactagcgg agacgtcatt gtcgtagcaa cggacgctct aatgacgggc tttaccggcg 1260
 40 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcaccga gacagtcgac ttcagcctgg 1320
 acccgacctt caccattgag acgacgaccg tgccacaaga cgcgggtgtca cgtcgcagc 1380
 ggcgaggcag gactggtagg ggcaggatgg gcatttacag gtttgtgact ccaggagaac 1440
 ggccctcggg catgttcgat tccctcggtt tgtgcgagtg ctatgacgcg ggctgtgctt 1500
 ggtacgagct cacgcccgc gagacctcag ttaggttgcg ggcttaccta aacacaccag 1560
 45 ggttgcccggt ctgccaggac catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggccacccc 1620
 acatagacgc ccatttcttg tcccagacta agcaggcagg agacaacttc ccctacctgg 1680
 tagcatacca ggctacggtg tgcgccaggg ctcaggctcc acctccatcg tgggaccaa 1740
 tgtggaagtg tctcatagcg cttaaagccta cgtgcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800
 ggctgggagc cgttcaaaac gaggttacta ccacacacc cataaccaa tacatcatgg 1860
 50 catgcatgtc ggctgacctg gaggtcgta cg 1892

<210> 134
 <211> 822
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> stmn cell factor
 <310> M59964

60 <400> 134
 atgaagaga cacaacttg gattctcact tgcatttata ttcagctgct cctattta 60

cctctcgtca aaactgaagg gatctgcagg aatcgtgtga ctaataatgt aaaagacgtc 120
 actaaattgg tggcaaattct tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgtccccggg 180
 atggatgttt tgccaagtca ttgttgata agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240
 ttgactgata ttctggacaa gttttcaaat atttctgaag gcttgagtaa ttattccatc 300
 5 atagacaaac ttgtgaatat agtcgatgac cttgtggagt gcgtcaaaga aaactcatct 360
 aaggatctaa aaaaatcatt caagagccca gaaccaggc tctttactcc tgaagaattc 420
 tttagaattt ttaatatgac cattgatgcc ttcaaggact ttgtagtggc atctgaaact 480
 agtgattgtg tggtttcttc aacattaagt cctgagaaag attccagagt cagtgtcaca 540
 aaaccattta tgttaccccc tgttgagacc agtccctta ggaatgacag cagttagcagt 600
 10 aataggaagg ccaaaaatcc ccctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660
 ccagcattgt ttctctttat aattggcctt gcttttggag ccttatactg gaagaagata 720
 cagccaagtc ttacaagggc agttgaaaat atacaaatta atgaagagga taatgagata 780
 agtatgttgc aagagaaaga gagagagttt caagaagtgt aa 822

15
 <210> 135
 <211> 483
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20
 <300>
 <302> TGFalpha
 <310> AF123238

25
 <400> 135
 atgggtccctt cggctggaca gctcgccttg ttctgctctg gtattgtgtt ggctgcgtgc 60
 caggccttgg agaacagcac gtccccgctg agtgacagacc cgcccggtggc tgcagcagtg 120
 gtgtcccat ttaatgactg cccagattcc cacactcagt tctgcttcca tggaaactgc 180
 aggttttttg tgcaggagga caagccagca tgtgtctgcc attctgggta cgttggtgca 240
 30 cgctgtgagc atgctggacct cctggccgtg gtggctgcca gccagaagaa gcaggccatc 300
 accgccttgg tgggtgtctc catcgtggcc ctggctgtcc ttatcatcac atgtgtgctg 360
 atacactgct gccagggtccg aaaacactgt gagtgggtgcc gggccctcat ctgccgcac 420
 gagaagccca gcgccttcct gaagggaaga accgcttgct gccactcaga aacagtggtc 480
 tga 483

35
 <210> 136
 <211> 1071
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40
 <300>
 <302> GD3 synthase
 <310> NM003034

45
 <400> 136
 atgagccctt gcgggcgggc ccggcgacaa acgtccagag gggccatggc tgtactggcg 60
 tggaaattcc cgcggaacct gctgcccatt ggagccagtg ccctctgtgt cgtgggtcctc 120
 tgttggtctt acatcttccc cgtctaccgg ctgccaacg agaaagagat cgtgcagggg 180
 50 gtgctgcaac agggcacggc gtggaggagg aaccagaccg cggccagagc gttcaggaaa 240
 caaatggaag actgctgcga ccctgccccat ctctttgcta tgactaaaat gaattccctc 300
 atggggaaga gcatgtggtg tgacggggag tttttatact cattcaccat tgacaattca 360
 acttactctc tcttcccaca ggcaacccca ttccagctgc cattgaagaa atgcgcggtg 420
 gtgggaaatg gtgggattct gaagaagagt ggctgtggcc gtcaaataga tgaagcaaat 480
 55 tttgtcatgc gatgcaatct ccctcctttg tcaagtgaat acactaagga tgttgatcc 540
 aaaagtcagt tagtgacagc taatcccagc ataattcggc aaaggtttca gaacctctg 600
 tgggtccagaa agacatttgt ggacaacatg aaaatctata accacagtta catctacatg 660
 cctgcctttt ctatgaagac aggaacagag ccactcttga ggggttatta tacactgtca 720
 gatgttggtg ccaatcaaac agtgctgttt gccaaaccca actttctgct tagcattgga 780
 60 aagttctgga aaagtagagg aatccatgcc aagcgcctgt ccacaggact ttttctggtg 840
 agcgcagctc tgggtctctg tgaagaggtg gccatctatg gcttctggcc cttctctgtg 900
 aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgtcttacc cttttctggc 960

ttccatgccca tgccccgagga attttctccaa ctctgggtatc ttcataaaat cgggtgcactg 1020
agaatgcagc tggacccatg tgaagatacc tcaactccagc ccacttccta g 1071

- 5 <210> 137
<211> 744
<212> DNA
<213> Homo sapiens
- 10 <300>
<302> FGF14
<310> NM004115
- 15 <400> 137
atggccgcgg ccatcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
aacggcaacc tgggtgatat cttctccaaa gtgcgcatct tcggcctcaa gaagcgagg 180
ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtgaacca gggtatattg caggcaaggc 240
tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
20 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtga 360
acaggggtgt atatagccat gaatggagaa ggttacctct acccatcaga actttttacc 420
cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tggtttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540
gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
25 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
cctggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaacca 720
gtcaacaaga gtaagacaac atag 744
- 30 <210> 138
<211> 1503
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus
- 35 <300>
<302> gag (HIV)
<310> NC001802
- 40 <400> 138
atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag atcgatggga aaaaattcgg 60
ttaaggccag ggggaaagaa aaaatataaa ttaaaacata tagtatgggc aagcaggag 120
ctagaacgat tcgcagttaa tcctggcctg ttagaaacat cagaaggctg tagacaaata 180
ctggggacagc tacaaccatc ccttcagaca ggatcagaag aacttagatc attatataat 240
acagtagcaa ccctctattg tgtgcatcaa aggatagaga taaaagacac caagggaagt 300
45 ttagacaaga tagaggaaga gcaaaacaaa agtaagaaaa aagcacagca agcagcagct 360
gacacaggac acagcaatca ggtcagccaa aattacccta tagtgacaga catccagggg 420
caaattggtac atcaggccat atcacctaga actttaaatg catgggtaaa agtagtagaa 480
gagaaggctt tcagcccaga agtgataccc atgttttcag cattatcaga aggagccacc 540
ccacaagatt taaacacccat gctaaacaca gtggggggac atcaagcagc catgcaaatg 600
50 ttaaaagaga ccatcaatga ggaagctgca gaatgggata gagtgcattc agtgcattgca 660
gggcctattg caccaggcca gatgagagaa ccaaggggaa gtgacatagc aggaactact 720
agtacccttc aggaacaaat aggatggatg acaataaatc cacctatccc agtaggagaa 780
atttataaaa gatggataat cctgggatta aataaaatag taagaatgta tagccctacc 840
agcattctgg acataagaca aggacaaaag gaacccttta gagactatgt agaccggttc 900
55 tataaaactc taagagccga gcaagcttca caggaggtaa aaaattggat gacagaaacc 960
ttgttgggtc aaaatgcgaa ccagattgtt aagactatct taaaagcatt gggaccagcg 1020
gctacactag aagaaatgat gacagcatgt cagggagtag gaggaccggg ccataaggca 1080
agagtgttgg ctgaagcaat gagccaaagt acaaatccag ctaccataat gatgcagaga 1140
ggcaatttta ggaaccaaag aaagattgtt aagtgtttca attgtggcaa agaaggcagc 1200
60 acagccagaa attgcagggc ccctaggaaa aagggtgtgt ggaaatgtgg aaagggaaga 1260
caccaaatga aagattgtac tgagagacag gctaattttt tagggaagat ctggccttcc 1320
tacaagggaa ggccagggaa ttttcttcag agcagaccag agccaacagc cccaccagaa 1380


```

gagagcttca ggtctgggggt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440
aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcaactctttg gcaacgaccc ctcgtcacia 1500
taa                                              1503

```

5

```

<210> 139
<211> 1101
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

```

10

```

<300>
<302> TARBP2
<310> NM004178

```

15

```

<400> 139
atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacgggct gcgggctgcc tagtatagag 60
caaatgctgg ccgccaaccc aggcagagcc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120
agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180
aatttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctggtcaggg cccagcaag 240
aaggcagcca agcacaaggc agctgaggtg gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300
ctggagccgg ccctggagga cagcagttct ttttctcccc tagactcttc actgcctgag 360
gacattccgg tttttactgc tgcagcagct gctaccccag ttccatctgt agtcctaacc 420
aggagccccc ccatggaact gcagccccct gtctccccctc agcagctctga gtgcaacccc 480
gttggtgctc tgcaggagct ggtggtgcag aaaggctggc ggttgccgga gtacacagtg 540
accaggagt ctgggccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600
ttcattgaga ttgggagtgg cacttccaaa aaattggcaa agcgggaatgc ggcggccaaa 660
atgctgcttc gagtgcacac ggtgcctctg gatgcccggg atggcaatga ggtggagcct 720
gatgatgacc acttctccat tgggtgtggc ttccgcctgg atggtcttcg aaaccggggc 780
ccagggtgca cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840
agttgctccc tgggctccct ggggtgccctg ggccctgcct gctgccgtgt cctcagttag 900
ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc taactggata ttgaggagct gaggcctgag 960
ggactctgcc agtgccctggt ggaactgtcc acccagccgg ccactgtgtg tcatggctct 1020
gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gctgcccgcg gtgccctgca gtacctcaag 1080
atcatggcag gcagcaagtg a                                              1101

```

35

```

<210> 140
<211> 219
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

```

40

```

<300>
<302> TAT (HIV)
<310> U44023

```

45

```

<400> 140
atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaagcatc caggaagtca gcctaagact 60
gcttgtacca cttgctattg taaagagtgt tgctttcatt gccagtttg tttcataaca 120
aaaggcttag gcatctccta tggcaggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180
ggtcacaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa                               219

```

50

```

<210> 141
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

```

55

```

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang
        (R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
        ist

```

60

<400> 141
ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142
ucuuaacuuc uuuucgagau ggg 24

20 <210> 143
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

25 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz
ist

30 <400> 143
uauagguucc aggcugcug ua 22

35 <210> 144
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

40 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR
1-Gens ist

45 <400> 144
ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

55 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

60 <400> 145
augcaggugc ggccuucucu ggc 24

60 <210> 146
<211> 21

<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

5 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
ist

10 <400> 146
ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

15 <210> 147
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

20 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

25 <400> 147
uaacuucuuu ucgagauggg u 21

30 <210> 148
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

35 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

40 <400> 148
ccacaugaag cagcacgacu uc 22

45 <210> 149
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

50 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

55 <400> 149
gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

60 <210> 150
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

	<400> 150	
5	ccacaugaag cagcagcagu u	21
	<210> 151	
	<211> 21	
	<212> RNA	
10	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
15	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
	<400> 151	
	gucgugcugc uucauguggu c	21
20	<210> 152	
	<211> 24	
	<212> RNA	
25	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
30	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die komplementär zur MDR-1-Sequenz ist	
	<400> 152	
	uacagcaagc cuggaaccua uagc	24
35	<210> 153	
	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
40	<220>	
	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist	
45	<400> 153	
	acaggagag gaucguuucg ca	22
	<210> 154	
50	<211> 22	
	<212> RNA	
	<213> Künstliche Sequenz	
	<220>	
55	<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist	
	<400> 154	
60	ugcgaaacga uccucauccu gu	22

5 <210> 155
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

<400> 155
gaugaggau c guuucgcaug a 21

15 <210> 156
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

20 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

25 <400> 156
augcgaaacg auccucaucc u 21

30 <210> 157
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

35 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

40 <400> 157
acaggauag gaucguuucg caug 24

45 <210> 158
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

50 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die
komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist

55 <400> 158
ugcgaaacga uccucauccu gucu 24

60 <210> 159
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5 <400> 159
gaagucgugc ugcuucaugu gguc

24

```

10      <210> 160
        <211> 24
        <212> RNA
        <213> Künstliche Sequenz

```

15 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur
Proteinkinase C-Sequenz ist

20 <400> 160
cuucuccgcc ucacaccgcu gcaa

24

```

25      <210> 161
        <211> 22
        <212> RNA
        <213> Künstliche Sequenz

```

30 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die
komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist

<400> 161
gcagcggugu gaggcggaga ag

22

```

    <210> 162
    <211> 21
    <212> RNA
40  <213> Künstliche Sequenz

```

45 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 162
aagucgugcu gcuucaugug g

21 .

50

<210>	163
<211>	23
<212>	RNA
<213>	Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 163
aagucgugcu gcuucaugug guc

23

5 <210> 164
<211> 20
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
10 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

<400> 164
15 ccacaugaag cagcacgacu 20

<210> 165
<211> 22
<212> RNA
20 <213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
25 antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 165
agucgugcug cuucaugugg uc 22

30
<210> 166
<211> 20
<212> RNA
35 <213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist
40
<400> 166
agucgugcug cuucaugugg 20

45 <210> 167
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

50 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
GFP-Sequenz ist

55 <400> 167
ccacaugaag cagcacgacu ucuu 24

60 <210> 168
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
5 EGFR-Sequenz ist

<400> 168
aacaccgcag caugucaaga u 21

10 <210> 169
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

20 <400> 169
cuugacaugc ugcgguguuu u 21

25 <210> 170
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

35 <400> 170
aaguuaaaaau ucccguccgu au 22

40 <210> 171
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

50 <400> 171
ugauagcgac gggaaauuuua ac 22

55 <210> 172
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

<400> 172
agugugaucc aagcuguccc aa

22

- 5 <210> 173
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz
- 10 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die
 komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist
- 15 <400> 173
 uugggacagc uuggaucaca cuuu

24

THIS PAGE BLANK (USPTO)